

PYRAZOLID - 3 - ON - AZOMETHIN - IMINE

Cycloadditionen und Stereospezifität

Rudolf Weinberger

Disbui. München

1989



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554801_0036

PYRAZOLID - 3 - ON - AZOMETHIN - IMINE

Cycloadditionen und Stereospezifität

Dissertation
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig - Maximilians - Universität München

vorgelegt von
Rudolf Weinberger
aus München

1989

1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Huisgen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Knorr

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Mai 1989

Meinen Eltern

Durch unser Wissen unterscheiden wir uns nur wenig,
in unserer grenzenlosen Unwissenheit
aber sind wir alle gleich.

Karl Popper

Die Formeln wurden mit dem Programm Chemtext gezeichnet,
mit dem Laserdrucker Hewlett Packard series II und
dem Nachbearbeiter Jet Script gedruckt.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Rolf Huisgen

im Institut für organische Chemie der Ludwig – Maximilian – Universität in der Zeit von 1984 bis 1988 durchgeführt.

Ich danke meinem Lehrer für die Betreuung während der Durchführung dieser Arbeit, für sein hilfsbereites Interesse und die stets erwiesene Unterstützung. Seine zahlreichen Anregungen und die kritische Diskussion der Resultate eröffneten an vielen Stellen neue Aspekte.

Bei Sabine Voß, die einen großen Teil der präparativen Versuche mit Fleiß und Geschick bearbeitete, möchte ich mich herzlich für die gute Zusammenarbeit bedanken. Den Damen und Herren des physikalischen und analytischen Labors, Herrn H. Huber und Mitarbeiterinnen, Herrn R. Seidl, Herrn S. Kundu, Frau L. Schwarz und Herrn H. Schulz, sei an dieser Stelle für zahlreiche Spektren und Elementaranalysen gedankt.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. H. Nöth und Herrn Dr. K. Polborn für die Zeit und Mühe, die sie in die Ausführung der Röntgenstrukturanalysen investiert haben.

Die Hochfeld – NMR – Spektren, die Frau Dr. E. – M. John, Herr S. Böck, Herr Dr. S. Jendrzewski und Herr Dr. Schübel anfertigten, stellten die Grundlage für die NMR – Auswertung dar.

Herrn Professor Dr. F. Eiden schulde ich Dank für das Anvertrauen einer HPLC – Anlage. Bei ihrer Bedienung gaben Herr Dr. K. Maierhofer und Frau A. Huber wertvolle Tips.



Eine große Hilfe bedeuteten zahllose Diskussionen mit Dr. Manfred Heuschmann; ihm möchte ich für vielerlei Anregungen danken. Professor Dr. R. Knorr und Dr. D. Stephenson hatten stets eine offene Türe bei NMR – Fragen.

Im Rahmen ihres Fortgeschrittenen – Praktikums leisteten Herr E. Mayer, Frau D. Maurer und Frau B. Wagner wertvolle Beiträge zu dieser Arbeit; ebenso Frau S. Korz, die im Rahmen ihrer Laborantenausbildung mitarbeitete.

Herrn Dr. U. Wagner und Herrn E. Striedl schulde ich Dank für die Einweisung in das Programm Chemtext und für die Bereitstellung der nötigen Hardware. Dr. H. Matuszczyk und Ch. Leyh halfen beim Textverarbeitungs – Programm PROSE.

Zum Schluß sei den Kollegen und Mitarbeitern im Arbeitskreis, besonders Dr. A. Mitra, Dr. G. Mloston und Dr. P. Pöchlauer, gedankt für manchen guten Rat und für das gute Klima, bei dem die Arbeit Freude macht.

INHALT

	Seite
1	Einleitung: Die 1,3 – dipolare Cycloaddition
1.1	Allgemeines
1.2	Orientierungsphänomene
1.3	Zur Stereospezifität
1.4	Azomethin – imine als 1,3 – Dipole
2	(3 + 2) – Cycloadditionen des 1 – Benzylidenpyrazolid – 3 – ons (5a) mit α, β – ungesättigten Carbonestern und Nitrilen
2.1	Acrylsäure – methylester
2.1.1	Isomerisierung und Deuterierung der Cycloaddukte
2.1.2	Spektroskopische Ergebnisse
2.2	Methacrylsäure – und Crotonsäure – methylester
2.3	α, β – Ungesättigte Nitrile
2.4	Dicyanfumarsäure – dimethylester und 2 – p – Nitrobenzyliden – malodinitril
2.5	N – Phenylmaleinimid
2.6	Carbonsäureester der Acetylenreihe
3	(3 + 2) – Cycloadditionen weiterer Azomethin – imine der Pyrazolid – 3 – on – Reihe mit α, β – ungesättigten Carbonestern
3.1	1 – Isopropylidenpyrazolid – 3 – on (5b)
3.2	1 – (2,4,6 – Trimethylbenzyliden) – pyrazolid – 3 – on (5d) und 1 – (9 – Anthrylmethyliden) – pyrazolid – 3 – on (5c)

4	1 - Benzyldenpyrazolid - 3 - on und Cycloalkene	45
4.1	trans - Cycloocten	45
4.2	Norbornen und Norbornadien	46
4.3	Cyclohexa - 1,3 - dien	49
5	Die Addition an β - Nitrostyrol und ihre Stereospezifität	51
5.1	Die angebliche Nichtstereospezifität	51
5.2	1 - Benzyldenpyrazolid - 3 - on und cis - β - Nitrostyrol	53
5.2.1	Umsetzung im NMR - Rohr	53
5.2.2	Basenkatalysierte Gleichgewichtseinstellung zwischen cis - und trans - β - Nitrostyrol	55
5.2.3	Diskussion	58
5.3	1 - Benzyldenpyrazolid - 3 - on und trans - β - Nitrostyrol	59
5.3.1	Vorversuche	59
5.3.2	Das dritte Isomer	63
5.3.3	Basenkatalysierte Epimerisierung der Cycloaddukte	66
5.3.4	Ursachen der angeblichen Nicht - Stereospezifität	74
5.4	Neue Versuche zur Stereospezifität	78
5.5	Weitere Azomethin - imine der Pyrazolid - 3 - on Reihe	81
6	(3 + 2) - Cycloadditionen der Azomethin - imine der 1 - Aryliden - pyrazolid - 3 - on - Reihe mit Thionen	86
6.1	2,2,4,4 - Tetramethylcyclobutanon - 3 - thion (79a)	87
6.1.1	Die isolierten Produkte und ihre Konstitution	87
6.1.2	Aromatische Thioaldehyde aus Cycloreversion	90
6.1.3	Ein neues Azomethin - imin	94
6.2	2,2,4,4 - Tetramethylcyclobutan - dithion (79b)	98
6.3	Thiobenzophenon (78)	104

6.4	Mechanistische Diskussion	106
6.4.1	Vorversuche mit H ₂ S	106
6.4.2	Umsetzungen des Monothions 79a	107
6.4.3	Umsetzungen des Dithions 79b	114
6.4.4	Umsetzungen des Thiobenzophenons (78)	119

EXPERIMENTELLER TEIL

7	Allgemeine Arbeitsmethoden	123
8	Ausgangsverbindungen	125
9	1 – Benzylidenpyrazolid – 3 – on und α, β – ungesättigte Carbon – ester und Nitrile	128
9.1	Acrylsäure – methylester	128
9.1.1	Präparative Umsetzung	128
9.1.2	Isomerisierung und Deuterierung der Cycloaddukte	132
9.2	Methacrylsäure – methylester	134
9.3	Crotonsäure – methylester	135
9.4	Acrylnitril	138
9.5	Fumarsäure – dinitril	141
9.6	Maleinsäure – dinitril	142
9.7	Dicyanfumarsäure – dimethylester	144
9.8	p – Nitrobenzyliden – malodinitril	145
9.9	N – Phenylmaleinimid	146
9.10	Acetylendicarbonsäure – dimethylester	148
9.11	Propiolsäure – methylester	151

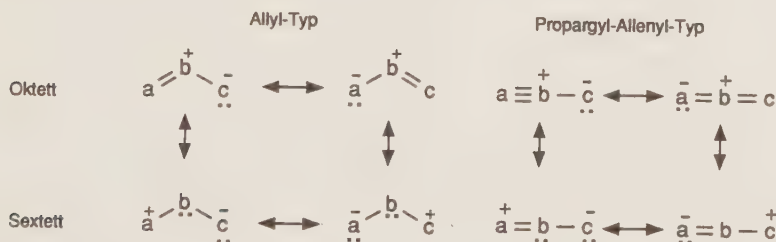
10	Andere Azomethin – imine der Pyrazolid – 3 – on – Reihe	154
10.1	1 – Isopropylidenpyrazolid – 3 – on (5b)	154
10.2	1 – (9 – Anthrylmethyliden) – pyrazolid – 3 – on (5c)	157
10.3	1 – (2,4,6 – Trimethylbenzyliden) – pyrazolid – 3 – on (5d)	157
11	1 – Benzylidenpyrazolid – 3 – on und Cycloalkene	159
11.1	trans – Cycloocten	159
11.2	Norbornen	161
11.3	Norbornadien	162
11.4	1,3 – Cyclohexadien	163
12	Cycloaddition mit β – Nitrostyrol und ihre Stereospezifität	164
12.1	Zur cis,trans – Isomerisierung der β – Nitrostyrole	164
12.1.1	Katalyse – Phänomene	164
12.1.2	HPLC – Analyse des Gleichgewichts	167
12.2	1 – Benzylidenpyrazolid – 3 – on (5a) und trans – β – Nitrostyrol (6)	170
12.2.1	Nacharbeitung der Versuche von Dorn	170
12.2.2	Das dritte Isomer	173
12.2.3	Quantitative HPLC – Analyse der Addukte	175
12.2.4	Äquilibrierung von cis – und trans – Addukt mit 1,4 – Diazabicyclo[2.2.2]octan	176
12.2.5	trans,cis – Isomerisierung von 7a an Adsorbentien	180
12.2.6	Katalyse durch 1 – Benzylidenpyrazolid – 3 – on (5a)	181
12.2.7	Pyrazolid – 3 – on (65) als Katalysator	182
12.2.8	Basische Verunreinigungen im Lösungsmittel	184
12.2.9	Versuche zur Stereospezifität	187

12.3	Andere Azomethin - imine der Pyrazolid - 3 - on - Reihe und β - Nitrostyrol	189
12.3.1	1 - Isopropylidenpyrazolid - 3 - on (5b)	189
12.3.2	1 - (2,4,6 - Trimethylbenzyliden) - pyrazolid - 3 - on (5d)	190
12.3.3	1 - (9 - Anthrylmethylen) - pyrazolid - 3 - on (5c)	192
13	(3 + 2) - Cycloadditionen an Thione	193
13.1	1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on (5a) und 2,2,4,4 - Tetramethyl - cyclobutanon - 3 - thion (79a)	193
13.1.1	Präparative Umsetzungen und Konstitution der Produkte	193
13.1.2	Bildung und Reaktionen von 81a	196
13.1.3	Reaktionen des Thiobenzaldehyd - Abfangprodukts (80a)	198
13.1.4	1 - (2,2,4,4 - Tetramethyl - 3 - oxo - cyclobutyliden) - pyrazolid - 3 - on (5k)	202
13.2	1 - (2,4,6 - Trimethylbenzyliden) - pyrazolid - 3 - on (5d) und 2,2,4,4 - Tetramethylcyclobutan - 3 - thion (79a)	204
13.3	1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on und 2,2,4,4 - Tetramethyl - cyclobutan - dithion (79b)	206
13.3.1	Präparative Umsetzung und Produkte	206
13.3.2	Reaktionen der Produkte	208
13.4	1 - (2,4,6 - Trimethylbenzyliden) - pyrazolid - 3 - on (5d) und 2,2,4,4 - Tetramethylcyclobutan - dithion (79b)	210
13.5	1 - Benzyliden - pyrazolid - 3 - on (5a) und Thiobenzophenon (78)	212
13.5.1	Präparative Umsetzung	212
13.5.2	1 - (Diphenylmethylen) - pyrazolid - 3 - on (5m)	214
13.6	1 - (2,4,6 - Trimethylbenzyliden) - pyrazolid - 3 - on (5d) und Thiobenzophenon (78)	217
13.7	Umsetzungen mit H ₂ S	218
	Anhang	221

1 Einleitung: Die 1,3 - dipolare Cycloaddition

1.1 Allgemeines

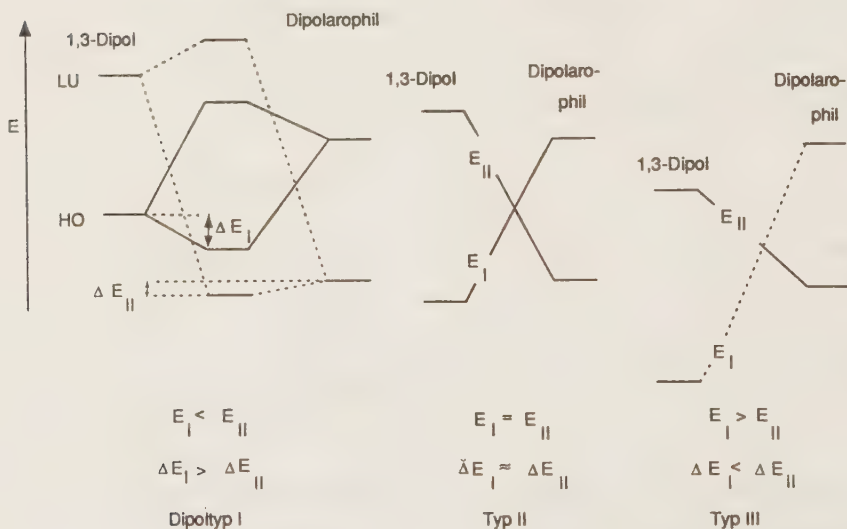
Obwohl seit 1886 1,3 - dipolare Cycloadditionen ¹⁾ bekannt sind, wird meist L.I.SMITH ²⁾ als derjenige genannt, der sich 1938 als erster mit diesem Reaktionstyp beschäftigt hat - allerdings ohne seine grundlegende Bedeutung zu erkennen. 1960 erschienen Publikationen ^{3,4)}, die in der 1,3 - dipolaren Cycloaddition ein allgemeines Prinzip zur Synthese heterocyclischer Fünfringe erkannten. Nach WOODWARD und HOFFMANN ⁵⁾ ist sie dem elektronischen Typ $\pi^4_s + \pi^2_s$ zuzuordnen, der im Grundzustand als konzertierte Reaktion orbitalsymmetrie - erlaubt ist. Geht man von der Ringgröße aus, wird das Reaktionsgeschehen als 3 + 2 → 5 klassifiziert ⁶⁾.



1,3 - Dipole sind durch zwitterionische Oktettstrukturen beschreibbar und gehen 1,3 - Cycloadditionen an Mehrfachbindungssysteme - Dipolarophile - ein ^{7a)}. Sie besitzen das Bindungssystem des Allylanions; die Formalladungen gehen bei der Cycloaddition verloren ⁸⁾. Während den Oktettstrukturen das größere Gewicht am Grundzustand zukommt, machen die Sextettstrukturen den ambivalenten Charakter deutlich: Im Gegensatz zum Allylanion, bei dem beide terminalen Zentren nukleophil sind, sind beide im 1,3 - Dipol nukleophil und elektrophil zugleich.

Man unterscheidet 1,3 - Dipole vom Propargyl - Allenyl - Typ und solche des Allyl - Typs. In beiden befinden sich vier Elektronen in drei parallelen p - Atomorbitalen. Im Gegensatz zum Allylanion, bei dem das mittlere Atom frei von Formalladung ist, besitzen 1,3 - Dipole ein Oniumzentrum b, das die negative Ladung kompensiert, die

über die Termini *a* und *c* verteilt ist. Die Einführung einer zusätzlichen Doppelbindung in den gewinkelten Allyltyp erschließt die Klasse der linearen 1,3-Dipole vom Propargyl-Allenyl-Typ. Bei Beschränkung auf die Elemente Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff sind sechs Dipole des Propargyl-Allenyl- und 12 des Allyl-Typs möglich ^{6,7b}). Nachdem FUKUI ⁹) den Grundstein der FMO-Theorie gelegt hatte, war der Weg für die Anwendung auf 1,3-dipolare Cycloadditionen bereitet ¹⁰).

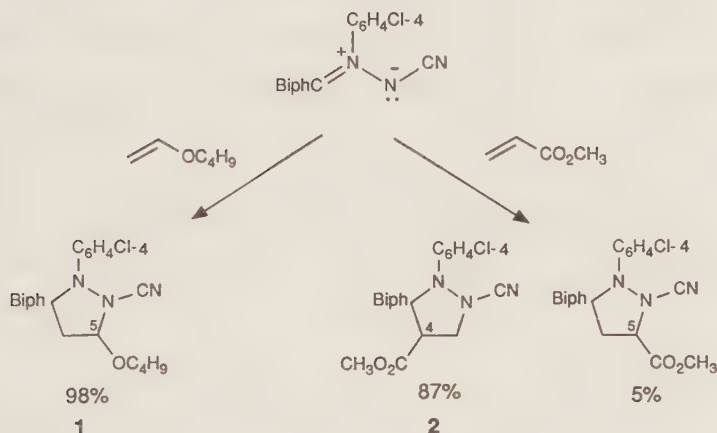


Die Einordnung der 1,3-Dipole in drei Typen durch SUSTMANN ¹¹) bot eine befriedigende Erklärung der unterschiedlichen Reaktivitäten. Die drei Dipoltypen unterscheiden sich in der Energie ihrer Grenzorbitale.

1.2 Orientierungsphänomene

Die meisten 1,3-Dipole zeigen in ihrem Additionsverhalten Bidirektionalität, d.h. sie nehmen Donor- und Akzeptor-substituierte Ethylene in verschiedenen Richtungen auf. Dabei spiegelt das Isomerenverhältnis das der Geschwindigkeitskonstanten wider ^{7c}.

$$\Delta\Delta G_{A-B}^{\ddagger} = -RT \ln (k_A / k_B) = -RT \ln (\% \text{ Addukt A} / \% \text{ Addukt B}) \quad (1)$$



Dies sei an einem Beispiel demonstriert. C-(2,2'-Biphenylylen)-N^α-(4-chlorphenyl)-N^β-cyan-azomethin-imin trat mit Butylvinylether zu 98% zum 5-substituierten Pyrazolidin 1 zusammen ¹²⁾, während der gleiche 1,3-Dipol Acrylsäure-methylester mit großem Vorzug zum 4-substituierten 2 addierte ¹³⁾. Ein Zweistufenmechanismus - zwitterionisch oder radikalisch - konnte die Orientierungseffekte nicht umfassend erklären; besonders bei 1,2-disubstituierten Ethylenen traten Schwierigkeiten auf.

$$\Delta E_{de} = 2 \frac{(c_a c_{d'} \beta_{ad} + c_c c_{e'} \beta_{ce})^2}{E_{HO}(abc) - E_{LU}(de)} + 2 \frac{(c_a' c_d \beta_{ad} + c_c' c_e \beta_{ce})^2}{E_{HO}(de) - E_{LU}(abc)} \quad (2)$$

$$\Delta E_{ed} = 2 \frac{(c_a c_{e'} \beta_{ae} + c_c c_{d'} \beta_{cd})^2}{E_{HO}(abc) - E_{LU}(de)} + 2 \frac{(c_a' c_e \beta_{ae} + c_c' c_d \beta_{cd})^2}{E_{HO}(de) - E_{LU}(abc)} \quad (3)$$

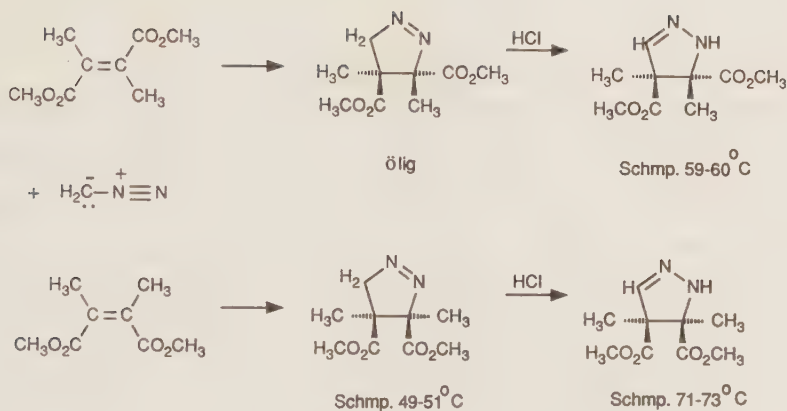
Die Übertragung des FMO-Modells auf die Orientierungsphänomene bei der Cyclo-

addition leisteten 1972 J.BASTIDE ^{14,15)} und K.N.HOUK ¹⁶⁾ unabhängig voneinander. Im Rahmen einer vereinfachten MO-Störungstheorie wird der Term zweiter Ordnung ^{7f)} - vorstehend - auf die Grenzorbitale beschränkt. Für beide Additionsrichtungen sind die Nenner in Gl.(2) und (3) identisch. Die Regiochemie wird also durch die Zähler bestimmt. Nach FUKUI finden die Reaktionen in Richtung maximaler HO-LU-Überlappung statt, wobei die Kombination zweier Orbitale mit großen und zweier Orbitale mit kleinen Koeffizienten mehr Energie liefert als die gemischten Varianten. Die Größe des Überlappungsintegrals hängt von der Natur der neuen σ -Bindung ab ($\beta_{C-C} > \beta_{C-N} > \beta_{C-O}$).

1.3 Zur Stereospezifität

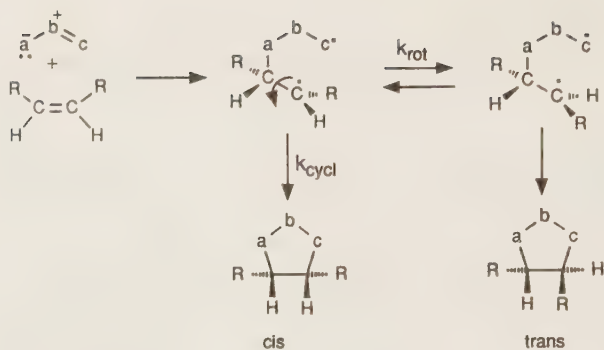
Die Stereochemie bietet eine der feinsten Sonden bei der Klärung von Reaktionsmechanismen. Der Begriff Stereospezifität beinhaltet Retention oder Inversion der Struktur der Reaktanden während des Reaktionsereignisses. Stereospezifität ist ein notwendiges, aber kein hinreichendes Kriterium ^{7d)} für einen konzertierten Reaktionsverlauf. Die Unterscheidbarkeit des zweistufigen vom konzertierten Prozess ist nicht selbstverständlich. So wurden für die Reaktion der Knallsäure mit Acetylen Hartree-Fock-Rechnungen ¹⁷⁾ durchgeführt, die einen nur sehr geringen Energieunterschied der beiden möglichen Übergangszustände ergeben.

KARL von AUWERS ¹⁸⁾ war der erste, der Cycloadditionen diesem Test unterwarf. 2,3-Dimethylfumarsäureester und 2,3-Dimethylmaleinsäureester wurden mit Diazomethan umgesetzt. Da eines der 1-Pyrazoline ölig blieb, wurden beide zu den kristallinen 2-Pyrazolinen isomerisiert. Der Nachweis der Verschiedenheit gründete sich auf den Mischschmelzpunkt der umkristallisierten Proben. Keine Reinheitskontrolle des Rohprodukts, keine Verfolgung der Bilanz mit Wägungen! Vor 50 Jahren waren keine analytischen Methoden bekannt, die den Nachweis kleiner wechselseitiger Beimischungen in öligen Rohprodukten gestattet hätten.



Um den Konfigurationserhalt beobachten zu können, benutzt man entweder cis, trans - isomere Dipolarophile oder 1,3 - Dipole mit geeignet substituierten sp^2 - hybridisierten C - Atomen als terminalen Zentren ^{7e)}. Bei Beschränkung auf die Elemente der ersten Periode treten nur Azomethin - ylide und Carbonyl - ylide als cis,trans - Isomere auf. Voraussetzung zur Beobachtung von Stereospezifität ist die Forderung, daß eine Isomerisierung der Reaktanden vor bzw. der Produkte nach der Reaktion ausgeschlossen ist.

Wir wollen einen zweistufigen Prozeß über das Biradikal als Alternative zum konzentrierten Ablauf betrachten. Dazu lassen wir einen 1,3 - Dipol des Allyl - Typs mit einem cis - disubstituierten Ethylen zusammentreten. Rotation um die markierte Bindung sollte nach Ringschluß das trans - Addukt liefern. Wenn die Rotation langsam ist im Vergleich mit der Cyclisierung, dann kann man eine Rückkehr vom trans - zum cis - Biradikal vernachlässigen. Das Verhältnis von trans - zu cis - Addukt wird dann dem Geschwindigkeitsverhältnis von Rotation und Cyclisierung entsprechen. $\Delta\Delta G^\ddagger$ ist die Differenz aus Rotationsbarriere und freier Aktivierungsenergie der Cyclisierung (Gl.4). Wenn eine Verletzung der Stereospezifität beobachtet wird, läßt sich das $\Delta\Delta G^\ddagger$ aus dem experimentellen Verhältnis von trans - zu cis - Addukt ermitteln.



für $k_{rot} < k_{cycl}$

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -RT \ln (k_{rot} / k_{cycl}) \approx -RT \ln (\text{trans} / \text{cis}) \quad (4)$$

Das Fehlen von Stereospezifität läßt keinen Zweifel am Zweistufencharakter einer Cycloaddition. Das Gegenteil gilt nicht! Zweistufenprozesse können stereospezifisch erscheinen, wenn das Geschwindigkeitsverhältnis von Ringschluß versus Rotation der Zwischenstufe genügend groß ist. So wurde beispielsweise von R.W.HOFFMANN et al. gefunden, daß sich die Cyclobutan - Bildung aus Tetramethoxyethylen mit Fumarsäure - nitril und Maleinsäure - nitril stereospezifisch vollzieht ¹⁹⁾.

Im Rahmen des PMO - Modells von SUSTMANN ¹¹⁾ sind zwei Fälle denkbar, bei denen ein zweistufiger Mechanismus mit dem konzertierten konkurrieren kann. Im ersten Fall ist das Auftreten eines biradikalischen Reaktionswegs bei sehr ähnlichen HO - LU - Wechselwirkungsenergien und geeigneten Substituenten, die eine Zwischenstufe stabilisieren können, denkbar. Im zweiten Fall ist die Wechselwirkung eines sehr hochliegenden HO_{Dipol} mit einem sehr tief liegendem LU_{Dipolarophil} besonders stark im Übergangszustand, während die von HO_{Dipolarophil} und LU_{Dipol} vernachlässigbar wird. Durch Zurückzahlen des Entropiepreises wird jetzt die Bildung eines rotationsfähigen Zwitterions ermöglicht.

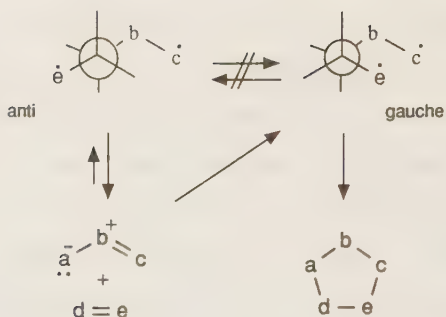
Die Auswahlregeln von WOODWARD und HOFFMANN ²⁰⁾ erlauben unter be-

stimmten Voraussetzungen einen konzertierten Reaktionsweg, verbieten aber nicht den mehrstufigen. Das Zwischenprodukt könnte ein Zwitterion oder ein Biradikal sein, soweit die Unterscheidung überhaupt sinnvoll ist.

Ein Versuch, die Orientierungsphänomene der Cycloadditionen des Diphenylnitrilimins mit Hilfe von spingekoppelten Diradikalen zu deuten, konnte die experimentellen Befunde nicht vollständig erklären ⁸⁾. 1968 wurde die Diradikaltheorie von FIRESTONE aufgegriffen ²¹⁾, vermochte aber nicht dem gesamten Datenmaterial Rechnung zu tragen ²²⁾. Dem Diradikal-Mechanismus folgen einige schon länger bekannte mehrstufige Diels-Alder-Reaktionen ²³⁾. Bei der Suche nach dem Zweistufenprozess der 1,3-dipolaren Cycloaddition setzten K.N.HOUK und Mitarbeiter ²⁴⁾ Mesitonitriloxid mit Tetracyanethylen um und fanden nur geringe Solvensabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante; beim Auftreten einer zwitterionischen Zwischenstufe hätte man eine kräftige Steigerung der Solvenspolarität erwartet.

Im Laufe der Zeit wurden Dutzende von 1,3-dipolaren Cycloadditionen auf ihre Stereospezifität geprüft. Im Rahmen der Nachweisgrenzen wurde bei allen die Retention der Dipolarophil-Konfiguration bestätigt ^{7d)}. Meist wurde die NMR-Analyse verwendet, die einen Nachweis des stereospezifischen Produkts bestenfalls bis 98% zuließen. 2% des falschen Addukts wären unentdeckt geblieben.

Bei einigen Cycloadditionen wurde die mangelnde Stereospezifität auf eine der Reaktion vorausgehende bzw. nachfolgende Isomerisierung zurückgeführt. Die Cycloaddukte des Diphenylnitrilimins an Fumarsäure- und Maleinsäure-dimethylester epimerisieren unter Basenkatalyse. Bei Verwendung von Dimethylfumarsäure- bzw. Dimethylmaleinsäure-dimethylester sind keine aciden Protonen vorhanden und die Reaktion verläuft stereospezifisch ²⁵⁾. Azomethin-ylide reagieren mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester oder Tetracyanethylen stereospezifisch. Vermindert man die dipolarophile Aktivität, tritt als Konkurrenz zur Cycloaddition die cis,trans-Isomerisierung der Azomethin-ylide auf ²⁶⁾.



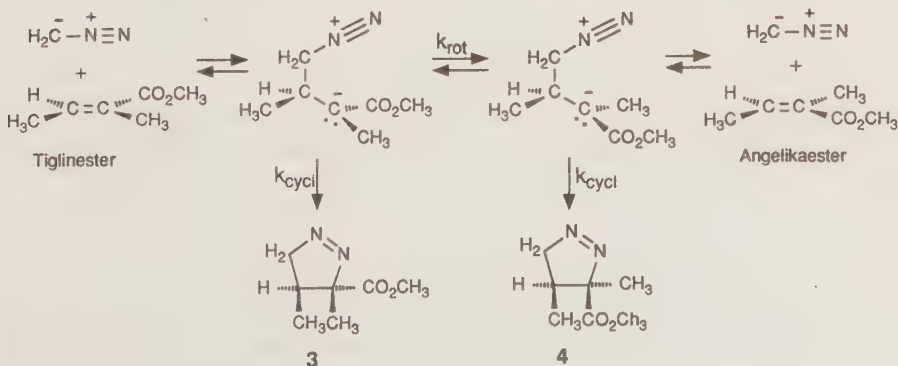
Versuchsweise wollen wir nunmehr annehmen, daß 1,3-dipolare Cycloadditionen nicht-konzertiert ablaufen. Ein 1,3-Dipol des Allyl-Typs möge an a einen trigonalen Kohlenstoff besitzen und $d=e$ sei ein Olefin, das zur cis,trans-Isomerie befähigt ist. Wenn die erste Bindung zwischen a und d geschlossen wird, kann die biradikalische Zwischenstufe in einer anti- oder gauche-Konformation auftreten. Die neue Bindung a-d sei in der Newman-Projektion die Achse, die senkrecht auf der Bildfläche steht. Nur die gauche oder - korrekter - eine cisoide Konformation ist für den Ringschluß geeignet. Die anti-Anordnung ist normalerweise begünstigt; sie erfordert aber eine Rotation um die Achse a-d, bevor der Ring geschlossen werden kann. Sollte man dabei nicht eine gleichzeitige Rotation um die Bindung d-e erwarten, die zwangsläufig mit Verlust der Stereospezifität im Addukt einherginge? Wenn dennoch Retention beobachtet wird, kann man den Zweistufen-Mechanismus nur mit der artifiziiellen Annahme retten, daß die anti-Konformation schnell wieder in die Reaktanten dissoziiert, bevor es zu Rotationen kommt.

Andererseits muß die gauche-Konformation so rasch in die Ringschlußreaktion eintreten, daß die Rotation um d-e wiederum keine Chance hat. Dieser Cyclisierung kann nicht die Aktivierungsenergie null zukommen, da sonst der zweistufige Prozess vom konzertierten nicht unterscheidbar wäre. Um die cisoide Konformation zu erreichen, muß man den 60° betragenden diedrischen Winkel vermindern; das erfordert etwas

konformative Spannung.

Angesichts dieses gewagten Konzepts erhebt sich die Frage: Ein wie hohes Geschwindigkeitsverhältnis von Cyclisierung zu Rotation ist im Licht vernünftiger Analogien zu vertreten? Eine Stereospezifität von $>98\%$ bedeutet im Rahmen des Zweistufen-Mechanismus, daß die Rotationsbarriere der hypothetischen Zwischenstufe um mehr als $2.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ größer sein muß als die freie Aktivierungsenergie der Cyclisierung.

Die Gaschromatographie an der Kapillarsäule ist eine ungleich empfindlichere Analysenmethode als die kernmagnetische Resonanz. Angelikasäure-methylester und Tiglinsäure-methylester sind die *cis,trans*-isomeren 2,3-Dimethylacrylsäureester. Sie vereinigen sich mit Diazomethan quantitativ zu den Cycloaddukten **3** und **4** ²⁷⁾. Die beiden 1-Pyrazoline passierten die Gaschromatographie-Säule weitgehend unzersetzt. Man ließ Tiglinsäureester mit überschüssigem Diazomethan reagieren und unterwarf das Rohprodukt **3** der Kapillar-Chromatographie. Der Peak des Angelikaester-Addukts **4** fehlte. Seine Nachweisgrenze wurde durch künstliche Beimischung von reinem Addukt **4** zu 30 ppm festgelegt. Wenn somit bei dieser Cycloaddition das sterisch falsche Produkt **4** auftritt, dann in geringerer Menge, als es dieser Nachweisgrenze entspricht.

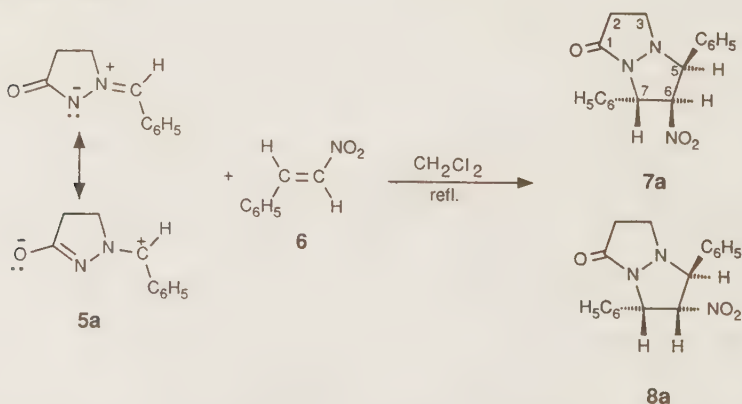


Weniger als 30 ppm von **4** in **3** bedeuten eine Stereospezifität von $>99.997\%$. Analog ergab das Produkt **4** aus Angelikasäureester und Diazomethan ein Gaschromato-

gramm, in welchem der Peak des Tiglinester-Addukts **3** fehlte. Hier lag allerdings die Nachweisgrenze nur bei 600 ppm, was eine Stereospezifität von 99.94% bedeutet. Wenn die Cycloadditionen über diese Zwischenstufe ablaufen würden, dann sollten die Geschwindigkeitskonstanten der Cyclisierung diejenigen der Rotation mehr als 1700- bzw 33000-fach übertreffen.

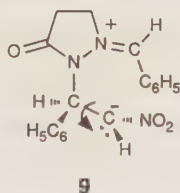
Ist dieses Reaktionsmodell mit biradikalischer Zwischenstufe vernünftig? Rotationsbarrieren, die die freien Aktivierungsenergien der Cyclisierung noch um >4.4 bzw 6.2 kcal mol⁻¹ übersteigen, erscheinen kaum vertretbar. Die Rotationsbarrieren von Alkylradikalen liegen gemäß ESR-Messungen erheblich unter denen der Alkane ²⁸⁾. Allerdings bieten freie Radikale kein geeignetes Vergleichsmodell. Die als denkbare Zwischenstufe formulierten Biradikale sind Heteroabkömmlinge des Tetramethylens; bei letzterem sorgt die "Through-Bond Coupling" ²⁹⁾ für erhöhte Rotationsbarrieren.

Darüber hinaus sei vermerkt, daß Diazoradikale außerordentlich rasch Stickstoff abspalten ³⁰⁾. Die Cycloadditionen des Diazomethans sind aber nicht von Stickstoff-Entbindung begleitet.

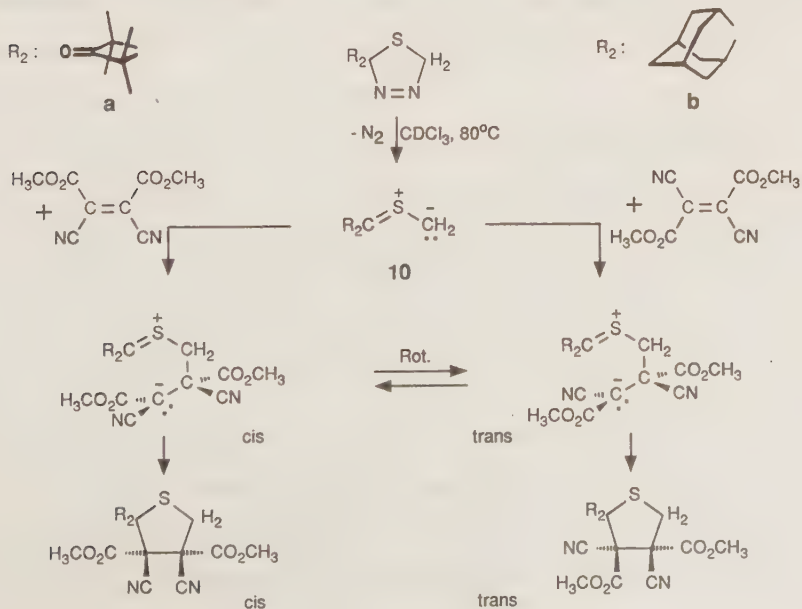


Stereospezifität ist die Regel für 1,3-dipolare Cycloadditionen. In dieser Situation wäre eine Ausnahme von der Regel bedeutsamer als eine Schiffsladung von weiteren Bestätigungen. DORN und OTTO erschlossen 1968 mit der Umsetzung des Pyrazolid-3-ons mit Carbonylverbindungen eine neue Klasse von stabilen, kristallinen Azo-

methin - iminen ³¹⁾. 1979 berichteten DORN, OZEGOWSKI und GRÜNDEMANN, daß trans - β - Nitrostyrol mit dem Azomethin - imin **5a** nicht - stereospezifisch zusammentritt, was eine Verletzung des Retentionsprinzip bedeutet ³²⁾. Die Reaktion in siedendem Methylenechlorid gab wechselnde Adduktausbeuten. Neben dem normalen trans - Addukt wiesen die Autoren 15 - 30% des cis - Addukts **8a** nach, des Epimeren bezüglich der 6 - Position.



DORN mutmaßte eine zweistufige Cycloaddition über das Zwitterion **9**. Die Überprüfung dieser Nichtstereospezifität bot den Anlaß zu vorliegender Arbeit.

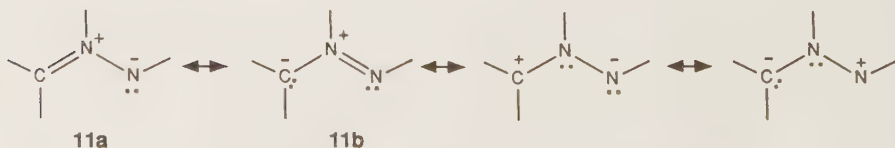


Inzwischen (1986) fand G.MLOSTON im Münchener Laboratorium die erste nicht - stereospezifische 1,3 - dipolare Cycloaddition ³³⁾. Die Umsetzung von 2,2,4,4 - Tetramethylcyclobutan - 1 - on - 3 - thion - S - methyld **10a** und Adamantanthion - S - methyld **10b** mit 2,3 - Dicyanfumarsäure - dimethylester lieferte cis,trans - isomere Cycloaddukte. Das Diastereomerenverhältnis war etwas von der Lösungsmittelpolarität abhängig.

Inzwischen wurde Dicyanmaleinsäure - dimethylester zugänglich. LANGHALS und MLOSTON wiesen nach, daß die als Ausgangsmaterial dienenden 1,3,4 - Thiadiazoline die Einstellung eines 90:10 - Gleichgewichts aus Dicyanfumarsäure - und Dicyanmaleinsäure - dimethylester katalysieren. Durch Spuren Schwefelsäure in CDCl_3 ließ sich diese Katalyse unterbinden. Die Nichtsterospezifität der Cycloaddition wurde bestätigt, aber die Rotationsrate (39% und 25%) ist etwas geringer als ursprünglich ³³⁾ angegeben.

Die sehr ähnlichen Elektronegativitäten (Pauling) von C und S heben die MOs des Thiocarbonyl - ylids auf ein Energieniveau, das nicht wesentlich unter dem des Allylanions liegen dürfte. Mit den tiefliegenden MOs eines vierfach akzeptor - substituierten Ethylen sind die Voraussetzungen zur Erzeugung zwitterionischer Zwischenstufen gegeben.

1.4 Azomethin - imine als 1,3 - Dipole



Azomethin - imine sind 1,3 - Dipole vom Allylanion - Typ mit Iminium - Zentrum. Die höhere Elektronegativität des Stickstoffs bedingt eine höhere Elektronendichte am Stickstoff und sichert **11a** einen größeren Anteil am Resonanzhybrid im Vergleich zur zweiten Oktettstruktur **11b**. Nukleophile Additionen am Azomethin - imin - Kohlenstoff

34 - 38) unterstreichen die Bedeutung der Struktur 11a für das Verständnis der Azomethin - imin - Reaktivität.

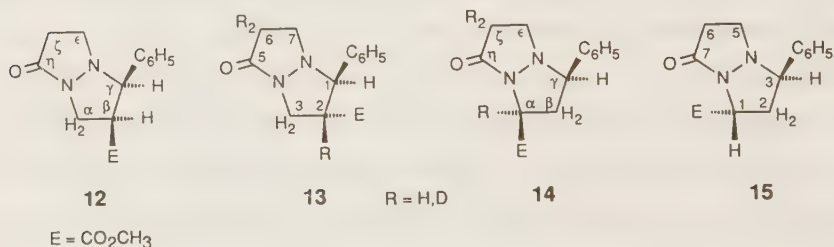
Die systematische Bearbeitung der Azomethin - imine begann 1960 im Münchener Laboratorium, obwohl Vorläufer bekannt sind; R.GRASHEY gab 1984 einen Überblick der mittlerweile reichen Chemie der Azomethin - imine ³⁹⁾. Durch Kondensation eines Aldehyds mit Pyrazolid - 3 - on gelangten 1955 GODTFREDSEN ⁴⁰⁾ und VANGEDAL, acht Jahre später auch HOWARD, GEVER und WEI ⁴¹⁾, zu Azomethin - iminen der Pyrazolid - 3 - on - Reihe. DORN und Mitarbeiter erarbeiteten rationale Zugänge zu den 1,3 - Dipolen dieses Typs ^{31,42 - 45)}. Azomethin - imine der Pyrazolid - 3 - on - Reihe sind photochrom; bei Bestrahlung gehen sie in die Diaziridine über ⁴⁶⁾. Basen lagern Pyrazolidon - azomethin - imine in protischen Lösungsmitteln in die 1 - substituierten 3 - Hydroxypyrazole um ^{47,48)}.

Viele Azomethin - imine neigen zur Dimerisierung unter Kopf - Schwanz - Verknüpfung ³⁹⁾. Über einen mehrstufigen Reaktionsweg unter Katalyse von Pyrazolid - 3 - on und seinem Hydrochlorid bildet 1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on (5a) das Kopf - Kopf - verknüpfte Hexahydro - 1,2,4,5 - tetrazin ⁴⁹⁾. Die konzertierte Bildung des Kopf - Schwanz - Dimers ist eine thermisch symmetrieverbotene ($\pi^4_s + \pi^4_s$) Cycloaddition. Sie kann jedoch photochemisch realisiert werden ⁵⁰⁾.

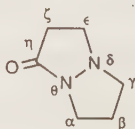
Die 1,3 - dipolare Aktivität der Pyrazolidon - azomethin - imine wurde von DORN et al. durch Umsetzungen mit Dipolarophilen gezeigt. Acetylendicarbonsäure - dimethylester, Phenylisocyanat und Phenylsenföl wurden in meist sehr guten Ausbeuten mit 5a zu den Cycloaddukten umgesetzt ³¹⁾. Fumarsäure - und Maleinsäure - dimethylester reagierten stereospezifisch mit 5a. Der Stereospezifitätsnachweis gründete sich auf Dünnschichttests und wurde mit >99.85% angegeben ⁵¹⁾.

2 (3 + 2) - Cycloadditionen des 1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - ons (5a) mit α, β - ungesättigten Carbonestern und Nitrilen

2.1 Acrylsäure - methylester



Die Umsetzung von 1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on mit Acrylsäure - methylester erfolgte bei 45°C in 2 d. Dabei entstanden mit 78proz. Ausbeute die Isomeren 12 - 15 im Verhältnis 22:11:46:21. Die Trennung und Reindarstellung gelang durch Dickschicht - Chromatographie an Silicagel. Hochfeld - NMR - Spektren (360 MHz) der Addukte in Verbindung mit Deuterierungsexperimenten ermöglichten die Zuordnung der Struktur aller vier Isomere. Röntgen - Einkristallaufnahmen von 14 und 15 stellten die beobachteten NMR - Effekte auf eine sichere Basis.



Die IUPAC - Nomenklatur ⁵²⁾ schreibt für die Regioisomerenpaare 12/13 bzw. 14/15 unterschiedliche Numerierung der Ringe vor. Um den Vergleich der spektroskopischen Daten zu erleichtern, wird hier und später in ähnlichen Fällen eine zweite Numerierung eingeführt, die sich griechischer Buchstaben bedient und nur auf die Lage der Substituenten relativ zur Carbonylgruppe des Pyrazolid - 3 - on - Ringes Bezug nimmt. Beide finden nebeneinander Verwendung, wobei sich die vorliegende Arbeit

primär an der IUPAC – Nomenklatur orientiert und sich nur für den genannten Zweck der zweiten bedient. Die Cycloaddukte besitzen Stereozentren, d.h. jedes Addukt tritt als Enantiomerenpaar auf. Für die Illustration wähle ich durchgehend das (γR) – Enantiomere mit Phenylrest nach vorn.

2.1.1 Isomerisierung und Deuterierung der Cycloaddukte

Für die Interpretation der ^1H NMR – Spektren wurden die Addukte **13** und **14** an der zur Estergruppe geminalen Position sowie neben dem Amid – Carbonyl mit NaOCH_3 in siedendem CH_3OD deuteriert; die gleichzeitig stattfindende Epimerisierung am ester – tragenden Kohlenstoff wird unten besprochen. Der H,D – Austausch neben der Amid – Carbonylgruppe war nicht vollständig, sodaß sich die Signale der $\epsilon - \text{H}_2$ im ^1H NMR – Spektrum der deuterierten Verbindungen nicht zum AB – Spektrum vereinfachten, sondern ein kompliziertes Spinnmuster aufwiesen.

Bei dem Diastereomerenpaar der β – Carbonester **12/13** ist **13** die thermodynamisch stabilere Verbindung. Laut Modell wird, durch die Isomerisierung von **12** zu **13** eine beträchtliche sterische Hinderung zwischen cis – vic – Phenyl – und Estergruppe abgebaut. So war es nicht überraschend, daß **12** in C_6D_6 unter NaOCH_3 – Katalyse bei 60°C in 48 h quantitativ zu **13** epimerisierte. Bei der Gegenprobe, ausgehend von **13**, war **12** im ^1H NMR – Spektrum nicht nachweisbar. Einschränkend sei angeführt, daß sich die Estersignale aller vier Isomere im ^1H NMR – Spektrum mit den CH_2 – Gruppen des carbonyltragenden Ringes überlagern und somit wechselseitige Verunreinigungen schwierig zu erkennen sind.

Geringer war die thermodynamische Bevorzugung bei den Isomeren **14** und **15**. Bei Basen – katalysierter Epimerisierung von **14** in siedendem Methanol stellte sich nach 15 min ein Diastereomerenverhältnis **14:15** von 82:18 ein. Da die Estersignale im ^1H NMR – Spektrum (80 MHz) den Signalen von $\epsilon - \text{H}_2$ und $\zeta - \text{H}_2$ aufsitzen, wurden die Isomerenverhältnisse zusätzlich durch paarweisen Vergleich der Integralflächen von Phenyl – C (quartär) und C – γ beider Isomere im ^{13}C NMR – Spektrum angenähert:

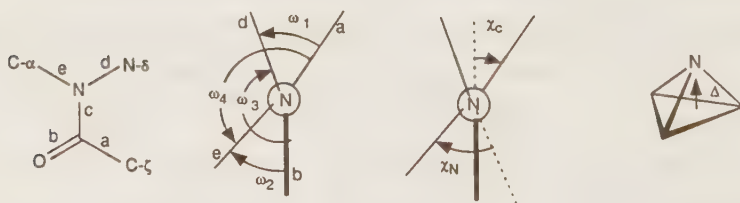
14:15 = 84:16. Die Gleichgewichtslage, ausgehend von reinem 15, bestätigte mit 82% 14 neben 18% 15 obige Ergebnisse.

2.1.2 Spektroskopische Ergebnisse

Strukturen von 14 und 15 gemäß Röntgenanalyse

Die Röntgenstrukturanalysen verdanke ich Herrn Dr.K.Polborn. Tab.1 definiert die diedrischen Winkel ω bezüglich der N-CO-Achse. Die Torsionswinkel ω_1 und ω_2 geben die Abweichungen der Amidgruppe aus der Planarität wieder. Diese Abweichungen sind bei 14 wesentlich stärker als bei 15. χ_C bedeutet die "out of plane bending" der Säureamid-Carbonylgruppe. Abweichungen der N-Bindungen aus der Planarität werden durch χ_N und Δ beschrieben; beide sind ein Maß für die Pyramidalisierung und besitzen für 14 hohe Werte.

Tab.1 Strukturparameter von 14 und 15 zur Beschreibung der Säureamid-Gruppe
(Winkel in Grad, Höhe in pm)



$$\begin{aligned}\omega_1 &= \omega(\text{acd}) \\ \omega_2 &= \omega(\text{bce}) \\ \omega_3 &= \omega(\text{bcd}) \\ \omega_4 &= \omega(\text{ace})\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\omega_1 + \omega_2 &= \omega_3 + \omega_4 \\ \chi_N &= \omega_2 - \omega_3 + \pi = -\omega_1 + \omega_4 + \pi \\ \chi_C &= \omega_1 - \omega_3 + \pi = -\omega_2 + \omega_4 + \pi\end{aligned}$$

	ω_1	ω_2	ω_3	ω_4	Δ	χ_N	χ_C
14	14.31	-37.20	-165.56	142.67	37.3	-51.6	-0.1
15	-0.14	-15.97	178.81	165.07	9.5	-14.8	1.1

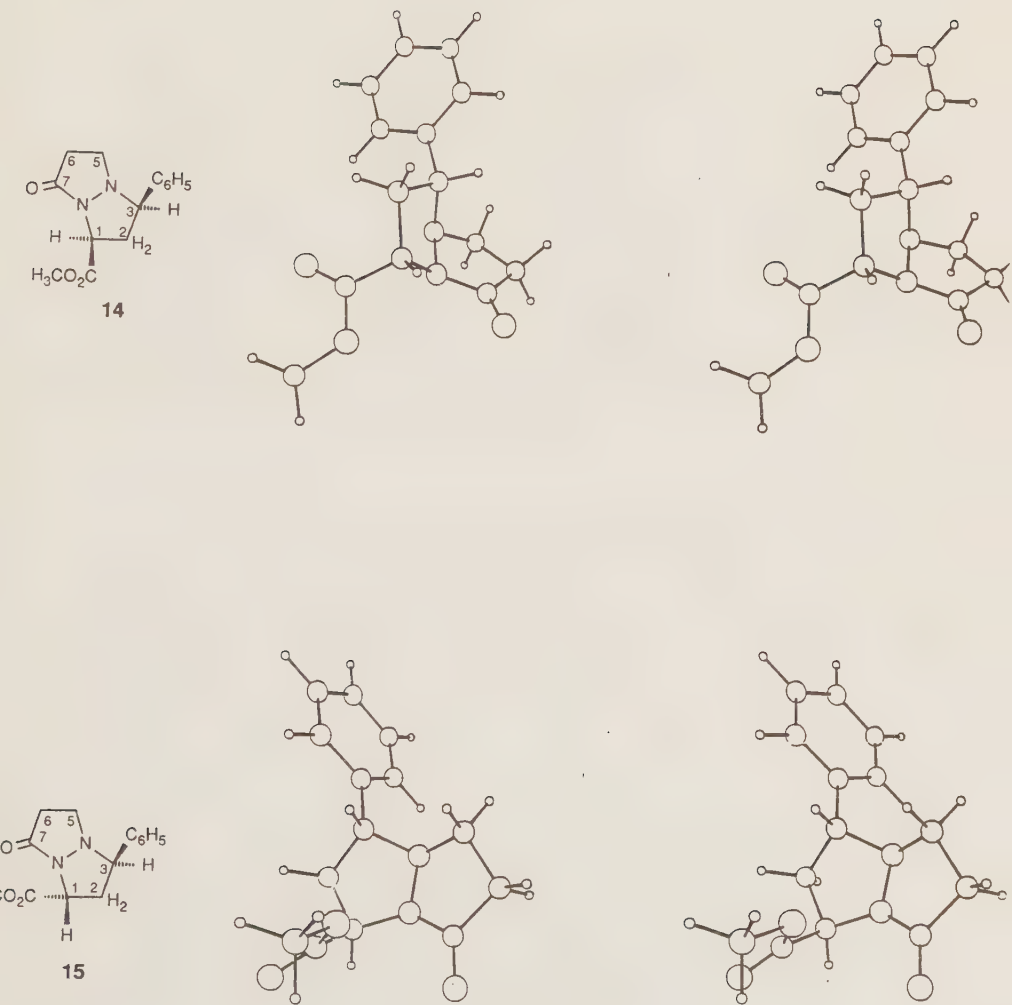


Abb.1 Röntgen - Einkristallaufnahmen von **14** und **15** als Stereoabbildungen

Die Störung der Amidresonanz geht mit einer kräftigen Pyramidalisierung des Amidstickstoffs einher. N- θ von **14** befindet sich mit 37.3 pm viermal so hoch über der durch seine drei Substituenten (α - η - δ) definierten Ebene wie in **15**. Die Summe der Bindungswinkel um N- θ ist bei **14** (340°) um 19° kleiner als bei **15** (359°) und läßt einen beträchtlichen sp³-Hybridisierungsanteil am Säureamid-Stickstoff erkennen. Die "out of plane-bending" χ_N steigt von 14.8 (**15**) auf 51.6° (**14**), während sich χ_C erwartungsgemäß kaum ändert (Tab.1). Ebenso werden die Diederwinkel ω_1 und ω_2 beim Übergang von **15** zu **14** um 14.5° und 21.2° größer. Die C-N-Bindungslänge der Amidgruppe nimmt um 4.7 pm von 134.1 pm (**15**) auf 137.8 pm (**14**) zu, abnehmendem Doppelbindungscharakter entsprechend. Die Amid-C-O-Bindungslängen sind bei **15** (122.3 pm) und **14** (121.7 pm) ähnlich. Weitere Strukturdaten finden sich im Anhang.

¹H NMR - Spektren

Bevor wir im Einzelnen auf die Hochfeld-NMR-Spektren der isomeren Acrylsäure-methylester-Addukte **12**-**15** eingehen, sei kurz geschildert, wie die 360 MHz-Spektren ausgewertet wurden. Während das ¹H NMR-Spektrum von **13** problemlos nach erster Ordnung auszuwerten war, bildeten bei **12** die Protonen am ester-tragenden Fünfring ein ABXM-Spektrum (Abb.4). Für dieses Spektrum höherer Ordnung ⁵³⁾ wurde die Auswertung per Hand durch eine Computersimulation mit dem Programm LAME ⁵⁴⁾ verifiziert und durch Iteration optimiert (Abb.2 und 4).

Die 2-H₂ von **15** bilden bei δ 2.26-2.13 ein Multiplett (Abb.3). Da die Differenz der chemischen Verschiebungen, dividiert durch die Kopplungskonstante, kleiner als 10 ist, wäre auch hier eine Auswertung nach höherer Ordnung erforderlich. Unglücklicherweise werden die 2-H₂ von einem der beiden 6-H so überlagert, daß eine Zuordnung der Signale nicht möglich ist. Aus den Teilspektren des X-Teils (1-H δ 4.20) bzw. des M-Teils (3-H δ 3.75) dürfen nur die Gesamtkopplungskonstanten ($J_{3,2a} + J_{3,2b}$) bzw. ($J_{1,2a} + J_{1,2b}$) entnommen werden. Die δ -Werte dieser Kerne erhält man leicht, da der X-Teil bzw. M-Teil des Spektrums symmetrisch zu ν_X bzw. ν_M ist.

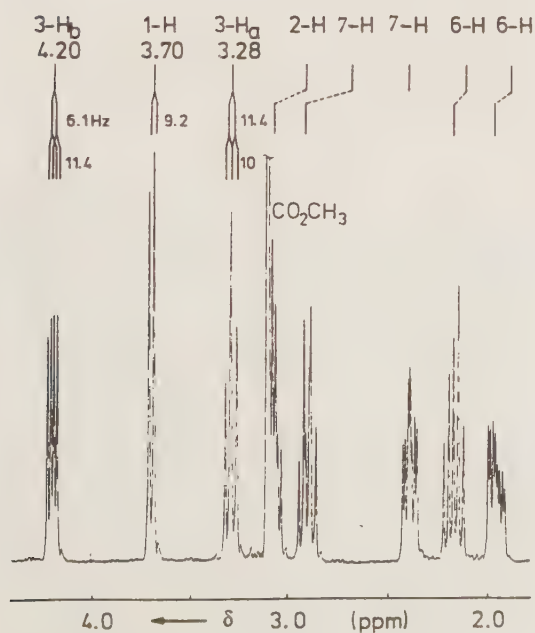
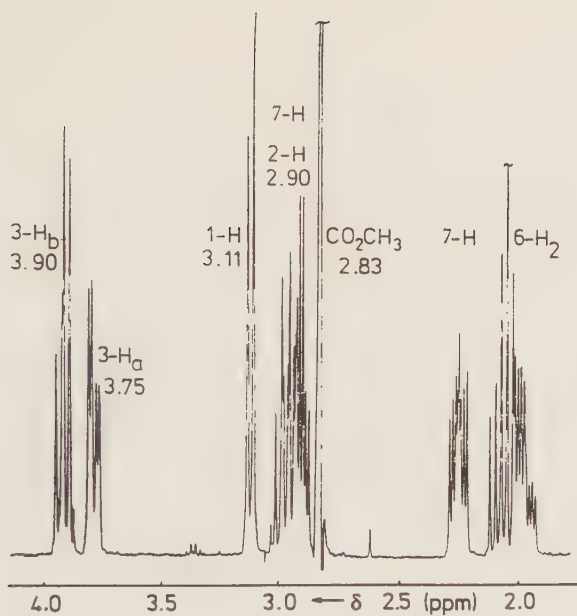


Abb.2 ^1H NMR - Spektren der Addukte **12** und **13** (C_6D_6 ; 360 MHz)

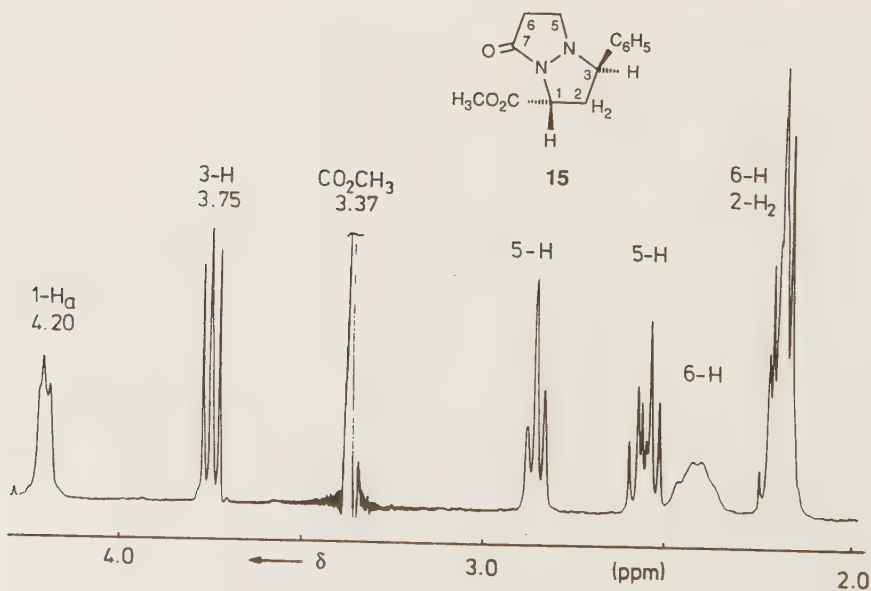
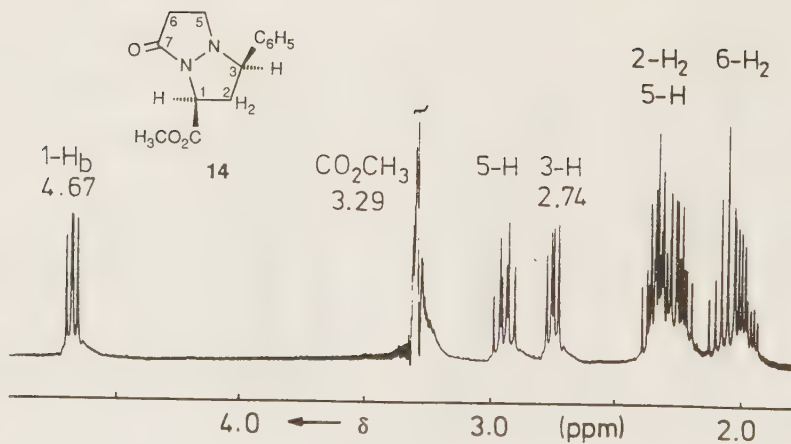


Abb.3 ¹H NMR - Spektren der Cycloaddukte **14** und **15** (C₆D₆; 360 MHz)

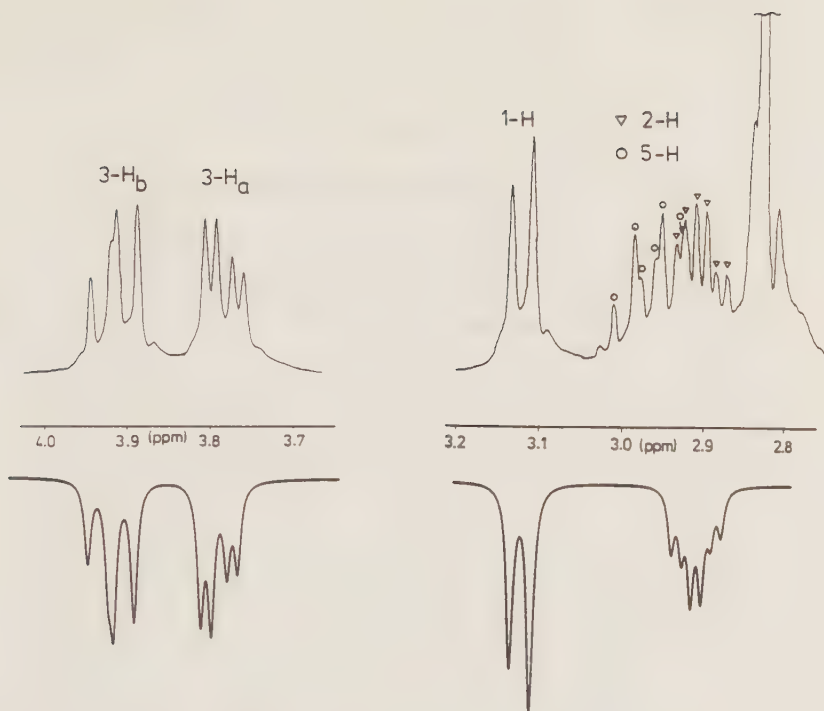


Abb.4 ^1H NMR - Teilspektrum der 1 - H, 2 - H und 3 - H von 12 in C_6D_6
(360 MHz), unten mit LAME simuliertes Spektrum

Analoges gilt auch für 14. Hier wird das Multipllett des 2 - H_2 (δ 2.39 - 2.15) von einem der 5 - H_2 überlagert.

Nun zur Diskussion der δ - Werte. Unter allen Strukturelementen des ester - tragenden 5 - gliedrigen Ringes hat die Carbonamid - Gruppe den größten entschirmenden Einfluß. Eine α - Estergruppe läßt die α - H's bei 14 und 15, verglichen mit 12 und 13, deutlich bei tieferem Feld erscheinen. Dabei werden α - Gruppen, die trans zum γ - Phenyl stehen, stärker entschirmt als solche, die cis angeordnet sind; diese Effekte

werden wohlgermerkt nicht auf die anisotropen Einflüsse des Phenylkerns zurückgeführt, sondern entspringen der konformativen Gesamtsituation (Abb.1). Der relativen Stellung der Phenylgruppe zu den α -Substituenten kommt in diesem Zusammenhang nur die Funktion einer "stereochemischen Referenz" zu.

Tab.2 ^1H NMR - chemische Verschiebungen der Acrylsäure - methylester - Addukte 12 - 15 in C_6D_6 (360 MHz); Estersignale auch in CDCl_3 (80 MHz)

	12	13	14	15
$\alpha - \text{H}_a$	3.75	3.28		4.20
$\alpha - \text{H}_b$	3.90	4.20	4.67	
$\beta - \text{H}$	2.90	3.11 - 3.02	2.39 - 2.15	2.26 - 2.13
$\gamma - \text{H}$	3.11	3.70	2.74	3.75
$\varepsilon - \text{H}$	3.03 - 2.85	2.94 - 2.83	2.93	2.91 - 2.82
	2.30 - 2.21	2.42 - 2.35	2.39 - 2.15	2.61 - 2.51
$\xi - \text{H}$	2.14 - 1.92	2.21 - 2.11	2.12 - 1.91	2.51 - 2.33
		1.99 - 1.90		2.26 - 2.13
OCH_3	2.83 (3.11)	3.10 (3.60)	3.29 (3.75)	3.37 (3.72)

In 14 ist $\alpha - \text{H}$ trans zum γ -Phenyl angeordnet; $\delta(\alpha - \text{H})$ ist, verglichen mit 15, um 0.5 ppm ins tiefere Feld verschoben. Dagegen erfährt die trans zur γ -Phenylgruppe ständige α -Estergruppe von 15 (δ 3.37 in C_6D_6 , 3.72 in CDCl_3) kaum eine stärkere Entschirmung als die Estergruppe von 14 (δ 3.29 in C_6D_6 , 3.75 in CDCl_3).

Die Strukturen von 14 und 15 gemäß Abb.1 machen das unterschiedliche Absorptionsverhalten der $\alpha - \text{H}$ im ^1H NMR - Spektrum verständlich. Bestrebt die sperrigen Phenyl- und Estergruppen möglichst pseudoequatorial anzuordnen, stellen sich Konformationen am substituenten-tragenden Fünfring ein, die die $\alpha - \text{H}$ von 14 und 15 unterschiedlich in den Anisotropiekegel der Säureamidgruppe eintauchen lassen (Abb.1).

Auf gleiche Weise lassen sich die unterschiedlichen $\delta(\gamma - \text{H})$ erklären. Vergleicht man 14 mit 15, so zeigen die $\gamma - \text{H}$'s Verschiebungsunterschiede von 1 ppm (δ 2.74 und

3.75). Ebenso findet man γ -H von **13** um 0.6 ppm bei tieferem Feld als das entsprechende Proton von **12**. Hierfür scheint vornehmlich die diamagnetische Anisotropie von N- δ verantwortlich zu sein. Unbeeindruckt von der entschirmenden Wirkung beider Stickstoffe – weil räumlich entfernt – absorbieren die β -H von **14** und **15** gleichbleibend bei ca. δ 2.2. Die β -Estergruppe in **12** und **13** verschiebt die β -H zu tieferem Feld (ca. δ 3.0).

Unter den Estermethyl-Gruppen, in CDCl_3 gemessen (Tab.2), fällt die von **12** aus dem Rahmen. Die Hochfeldverschiebung des cis-vic-Phenyls auf β - CO_2CH_3 – ein auch in 5-gliedrigen Ringen bekannter Effekt – ist verantwortlich. Die in C_6D_6 gemessenen δ -Werte zeigen den Effekt weniger deutlich; alle Werte sind niedriger, da bei der intermolekularen Wechselwirkung mit dem Solvens gleichfalls die abschirmende Wirkung überwiegt.

In den Regioisomeren **12** und **13** befindet sich die Estergruppe cis- bzw. trans-vicinal zum α -H. Gemäß den Erfahrungen in der 1,3-Diphenyl- Δ^2 -pyrazolin- und 3-Phenyl- Δ^2 -isoxazolin-Reihe erwartet man nur geringe Unterschiede im Einfluß der cis-vic- und trans-vic-Estergruppe ⁵⁵⁾. Was findet man hier? In **12** beträgt der Verschiebungsunterschied zwischen den beiden α -H nur 0.1 ppm, bei **13** dagegen 0.9 ppm. Ich halte letzteren Wert für zu groß, als daß er allein auf das Konto der β -Estergruppe gehen könnte. Plausibler erscheint mir eine andere Erklärung:

In **12** stehen γ -Phenylgruppe und β -Estergruppe auf der gleichen Seite des Fünfrings. Beide Substituenten versuchen der sterischen Hinderung auszuweichen, indem die Estergruppe eine pseudoaxiale und der Phenylrest eine pseudoequatoriale Position einnehmen. Dagegen trachten in **13** beide Substituenten nach einer pseudoequatorialen Stellung. Die unterschiedlichen konformativen Verhältnisse am estertragenden Fünfring in **12** und **13** bedingen eine unterschiedliche räumliche Anordnung der α -H's zum Anisotropiekegel der Amidgruppe, ähnlich wie oben für **14/15** beschrieben: α -H_a wird in **12** stärker entschirmt als in **13**. Umgekehrt wird α -H_b von **13** etwas besser entschirmt als das entsprechende Proton von **12**.

Es gibt weitere Belege für die Zuordnung. Im ^1H NMR – Spektrum des deuterierten **14** verschwinden die Signale des α – H bei δ 4.67 und die der ξ – H bei δ 2.12 – 1.91. Unverändert bleibt das γ – H (δ 2.74). Das β – H von **13** (δ 3.11 – 3.02) wird teilweise vom Estersignal verdeckt (C_6D_6 ; δ 3.10), verrät sich aber durch das Integrationsverhältnis. Während man hier bei **13** ein 4 – Protonensignal findet, weist die Integration bei deuteriertem **13** nur noch ein 3 – Protonen – Signal aus. Entkopplungsexperimente am substituenten – tragenden Fünfring von **12** – **14** bestätigten die Zuordnungen.

^{13}C NMR – und IR – Spektren

15 besitzt im Vergleich zu den Isomeren **12** – **14** ein um 7 – 8 ppm hochfeldverschobenes Amidcarbonyl – Signal ($\text{C} - \eta$) im ^{13}C NMR – Spektrum (Tab.3). Gleichzeitig werden die Signale von $\text{C} - \varepsilon$ und $\text{C} - \xi$ um 4 ppm zu tieferem Feld verschoben. Offensichtlich findet man nur bei **15** optimale Amidresonanz, während sie bei **12** – **14** in wechselndem Ausmaß behindert ist. Dadurch erhalten der Stickstoff partiellen Amin – und die Carbonylgruppe partiellen Ketoncharakter.

Tab.3 ^{13}C NMR – chemische Verschiebungen der Acrylsäure – methylester – Addukte **12** – **15** in CDCl_3 bei 20.1 MHz; bei ähnlichen δ – Werten wird die Vertauschbarkeit angezeigt

Nr.	$\text{C} - \alpha$	$\text{C} - \beta$	$\text{C} - \gamma$	$\text{C} - \varepsilon$	$\text{C} - \xi$	$\text{C} - \eta$	Phenyl – C_q	OCH_3
12	46.2	52.0	71.3	46.2	31.5	173.1	134.7	51.5
	43.1			43.1		170.9		
13	45.9	54.6	71.6	45.9	31.3	173.3	136.6	52.3
	44.2			44.2		171.5		
14	54.4	45.8	69.7	45.8	31.0	174.3	136.9	52.7
		41.4		41.4		170.7		
15	53.2	43.2	68.0	51.5	35.8	165.9	136.4	52.8
		51.5		43.2		170.1		

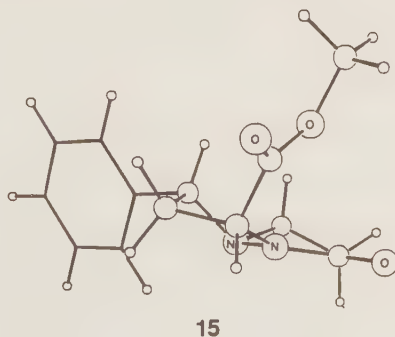
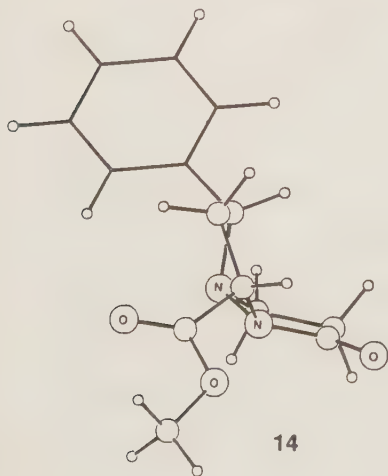
Das IR - Spektrum von **14** zeigt gegenüber **15** eine hypsochrome Verschiebung der Amidcarbonylbande um 10 Wellenzahlen (Tab.4), was den vermehrten Ketoncharakter aufgrund sterischer Mesomeriehinderung bestätigt. Die IR - Spektren von **12** und **13** sind leider wenig aussagekräftig, da sie im Amidbereich Doppelsignale zeigen. Die Ursache des Phänomens ist unbekannt.

Tab.4 IR - Carbonylbanden (CHCl_3) der Acrylsäure - methylester - Addukte **12** - **15** (cm^{-1}), zweiter Wert bei Schulter oder Doppelsignal

	12	13	14	15
Ester	1740	1735	1745	1750
Amid	1680,1700	1675,1705	1690	1680

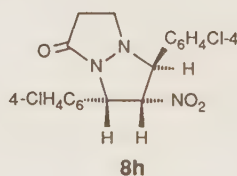
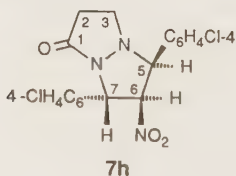
Zusammenfassung

Das Bestreben der Phenylgruppe, eine pseudoequatoriale Position einzunehmen, wirkt im bicyclischen System strukturbestimmend.



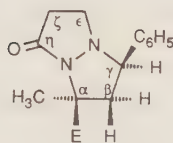
Die Carbonamidgruppe ist planar, ihr kommt eine hohe Mesomerieenergie zu und die Bindungswinkel am Carbonyl - Kohlenstoff und - Stickstoff liegen nahe bei 120° . Im

regulären Pentagon mit 108° Bindungswinkel verursacht die Einbeziehung einer Amidgruppe erhebliche Winkelspannung. Es ist denkbar, daß mit einer geringfügigen Torsion der Amidgruppe sich der Bindungswinkel am Stickstoff und damit die Winkelspannung des 5-gliedrigen Ringes vermindert. Schematisch betrachtet bildet die Quasi-Ebene des Pyrazolidonrings in **14** mit der des substituenten-tragenden Fünfrings ein Dach, das den Phenylring in exo-Stellung enthält. S.16 wurde gezeigt, daß **14** eine solche durch Verdrillung verzerrte Carbonamidgruppe beherbergt. Anscheinend handelt es sich hier um eine günstige Konformation. Substituenten in 1-Stellung wie in **15** lösen eine konformative Änderung aus, die eine bessere Annäherung der Amidgruppe an die Planarität "erzwingt". Dies klingt etwas merkwürdig und die Sicherung würde eine Strukturanalyse einfacher Modelle, wie des 2-Methylpyrazolid-3-ons erfordern. Meine gesamten spektroskopischen Daten befinden sich im Einklang mit der "Dach-ähnlichen" Vorzugskonformation des Systems der beiden fünfgliedrigen Ringe (Typ **14**).

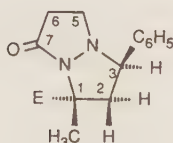


Röntgenstrukturanalysen von KUTSCHABSKY und DORN ^{56,57)} zeigen den geringen Einfluß von β -Substituenten auf die Pyramidalisierung des Amidstickstoffs. Die Summe der Bindungswinkel beträgt 359° bei **7h** und 360° bei **8h**, beweisen also sp^2 -Hybridisierung. Wir werden im nächsten Kapitel sehen, daß die β -Substituenten zwar nicht über "Dach" oder "Quasi-Planarität" entscheiden, aber Konformationsänderungen am substituenten-tragenden Fünfring verursachen; diese machen sich in den $d(\alpha-H)$ bemerkbar.

2.2 Methacrylsäure- und Crotonsäure-methylester



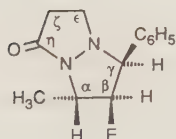
16



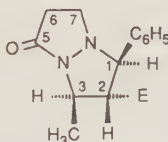
17

E = CO₂CH₃

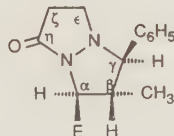
1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on (5a) reagierte bei Raumtemperatur in 6 d mit Methacrylsäure - methylester zu 73% der Cycloaddukte 16 und 17 im 64:36 - Verhältnis, die chromatographisch aufgetrennt und als glasartige Öle isoliert wurden; es handelte sich um die 1,1 - disubstituierten Cycloaddukte. Weder das ¹H NMR - Spektrum des Rohprodukts noch das des destillierten Diastereomere ngemisches lieferte einen Hinweis auf die Bildung eines Regioisomeren. Dagegen entstanden bei der Umsetzung von 5a mit Crotonsäure - methylester laut ¹H NMR - Standardanalyse 52% 18 und 18% 19 auch 7% 20 und wenig 21; letzteres wurde erst bei der Aufarbeitung des präparativen Versuchs sichtbar. Während 19 und 18 chromatographisch getrennt wurden, lohnte die geringe Menge von 21 und 20 eine weitere Trennung nicht; sie wurden im Gemisch spektroskopisch untersucht.



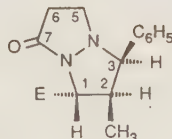
18



19



20



21

E = CO₂CH₃

In den Protonenspektren der Methacrylsäure - methylester - Addukte lassen γ - Phenylgruppe und Hydrazidstickstoff N - δ das γ - H bei tieferem Feld erscheinen als die β - Protonen. Das γ - H von **17** findet man bei δ 3.81, das von **16** bei δ 3.30, letzteres teilweise vom OCH_3 - Singulett (δ 3.38) überlagert (Tab.5).

Wie bei den Acrylsäureester - Addukten erfahren die α - Substituenten von **17** und **16** unterschiedliche Abschirmung in Abhängigkeit von ihrer Stellung zur Amidgruppe, wobei wieder die γ - Phenylgruppe als stereochemische Referenz dient. In **17** steht die α - Methylgruppe cis zur Phenylgruppe. $\delta(\text{CH}_3)$ beträgt 1.65 und ist um 0.2 ppm hochfeldverschoben verglichen mit dem trans - ständigen α - Methyl in **16** (δ 1.85). Analog findet man die cis - ständige α - Estergruppe in **16** um 0.1 ppm stärker hochfeldverschoben als in **17**; gleich groß war der Effekt bei **14** und **15**. Die beobachteten Entschirmungseffekte der Substituenten an C - α sind, verglichen mit denen der Acrylsäure - methylester - Addukte ($\Delta\delta$ 0.5 ppm), kleiner, da die beobachteten Protonen räumlich weiter von N - θ entfernt sind. Bemerkenswerte Verschiebungseffekte finden wir bei der Betrachtung der γ - H. Hierzu wählen wir uns einen geeigneten stereochemischen Bezugspunkt an C - α . Das γ - H des Acrylester - Addukts **15** steht trans zur Estergruppe an C - α und erscheint um 1 ppm tiefer als γ - H in **14**, das cis zur Estergruppe steht. Ebenso absorbiert bei den Methacrylsäureester - Addukten **16** und **17** das cis zur Carbomethoxygruppe befindliche Proton um 0.5 ppm bei tieferem Feld als das trans - Proton (Tab.5).

Beim Crotonsäure - methylester - Addukt **18** findet man für das α - H ein Dublett von Quartetts, das bei δ 4.51 als Fünflinien - Signal erscheint (Abb.5). α - CH_3 spaltet das α - H mit $J = 6.5$ Hz zu einem Quartett auf, welches vom β - H mit $J = 4.5$ Hz weiter aufgespalten wird. Einstrahlen bei δ 1.45 vereinfacht das Signal bei δ 4.51 zu einem Dublett, dem man die Kopplungskonstante von 4.5 Hz entnimmt (Abb.5). Umgekehrt erhält man beim Einstrahlen bei δ 4.51 die Methylgruppe als Singulett bei δ 1.45; das Doppeldublett des β - H bei δ 3.02 vereinfacht sich zum Dublett mit $J_{1,2} = 7.5$ Hz.

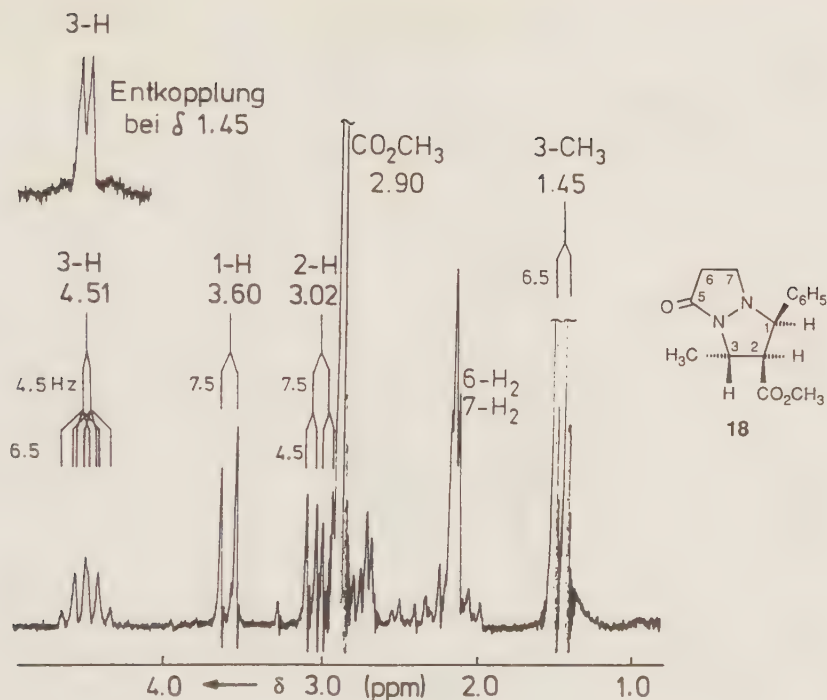


Abb.5 ^1H NMR – Spektrum des Crotonester – Cycloaddukts **18** ($\text{C}_6\text{D}_6/80$ MHz)

Auch für **19** führt die Überlagerung zum Fünflinien – Signal für α – H bei δ 4.48 (Abb.6). Von den Kopplungspartnern läßt sich nur α – CH₃ sicher lokalisieren, das bei δ 1.40 als Dublett mit $J = 6.3$ Hz auftritt. $\delta(\beta$ – H) ließ sich durch Entkopplung zu ca. δ 2.9 bestimmen; leider bleibt die Überlagerung mit ϵ – H₂ und ζ – H₂ bestehen. Strahlt man bei α – CH₃ (δ 1.40) ein, vereinfacht sich das Signal des α – H bei δ 4.48 zum Dublett. Entkopplung bei δ 2.90 (β – H) verwandelt das Signal des α – H in ein Quartett und das Dublett des γ – H (δ 3.81) zum Singulett.

Für das bei der Aufarbeitung anfallende Gemisch der Regioisomeren **20** und **21** zeigen die Methyl – Integrale ein Verhältnis 87:13 an.

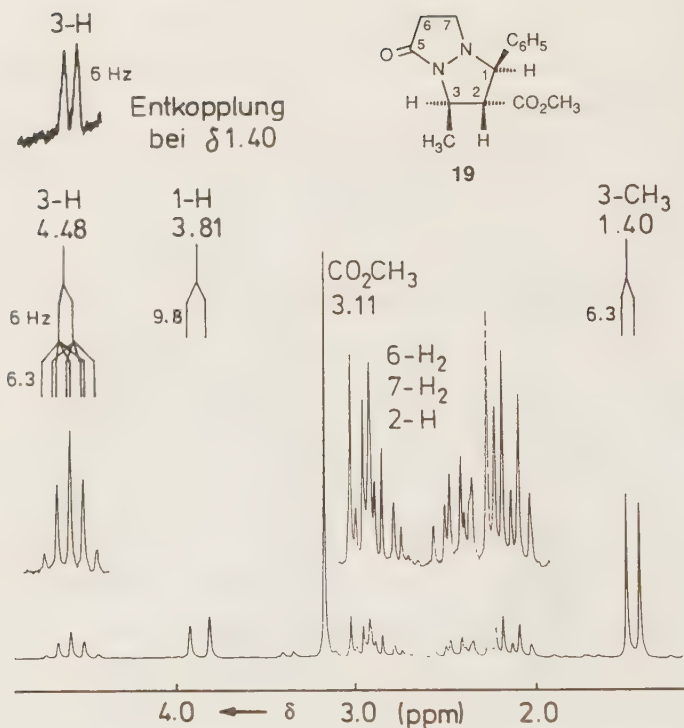


Abb.6 ^1H NMR – Spektrum des Crotonester – Cycloaddukts **19** ($\text{C}_6\text{D}_6/80\text{MHz}$)

In **18** steht die Estergruppe cis-vicinal zum Phenylrest und wird durch dessen diamagnetische Anisotropie um 0.35 ppm zu höherem Feld verschoben, verglichen mit der trans-vicinalen Methylestergruppe in **19** (Tab.5). Befinden sich die Estergruppen an α -C (**20**, **21**), so löst der benachbarte Amidstickstoff eine Tieffeldverschiebung um ca. 0.2 ppm aus. Das gleiche Kriterium gilt auch für α -Methylgruppen: δ 1.51 für **19** und 1.59 für **18** sind gegenüber **21** (δ 1.00) und **20** (δ 1.24) entschirmt.

Tab.5 ^1H NMR - chemische Verschiebungen der Cycloaddukte 17 - 20
in C_6D_6 (CDCl_3) bei 80 MHz.

$\alpha - \text{X}$		$\beta - \text{X}$		$\gamma - \text{H}$
16	CH_3	OCH_3	H_2	
	1.85	3.38 3.66	2.48 - 2.20	3.30
17	CH_3	OCH_3	H_2	
	1.65	3.50 3.78	2.26 - 1.93	3.81
18	CH_3	H	H OCH_3	
	1.45	4.51	3.02 2.90 3.16	3.60
19	CH_3	H	H OCH_3	
	1.40	4.48	3.03 - 2.70 3.15 3.61	3.81
20	H	OCH_3	H CH_3	
	4.41 - 4.20	3.31 3.83	ca.2.60 0.89	3.50
21	H	OCH_3	H CH_3	
	4.05 - 3.93	3.35 3.85	ca.2.60 1.46 - 1.25	3.78

Den heuristischen Regeln sind Grenzen gesetzt. Die Crotonester - Addukte 18 und 19 folgen nicht den bei den Acrylester - Addukten gefundenen Regelmäßigkeiten für die δ_{H} - Werte der α - Substituenten. Vermutlich stört eine große Estergruppe an C - β das Wechselspiel der Substituenten in α - und γ - Position stärker als eine Methylgruppe, obwohl diese im van der Waals - Radius größer ist. Beim Austausch des α - Methyls von 18 und 19 gegen eine Carbomethoxygruppe bei 20 und 21 werden die α - H nicht zu tieferem Feld verschoben, sondern sogar um 0.2 bzw. 0.5 ppm zu höherem Feld.

Die Addukte 20 und 21 schließen sich wieder enger den Acrylester - Addukten an. Das trans zur γ - Phenylgruppe stehende α - H (20) absorbiert 0.3 ppm tiefer als das cis - stehende (21). Ebenso findet man das zum α - Ester cis - ständige 3 - H (21) bei um 0.3 ppm tieferem Feld als das trans - ständige (20).

Tab.6 ^{13}C - chemische Verschiebungen der Cycloaddukte **16** - **20** (CDCl_3)

δ	C - α	C - β	C - γ	C - ϵ	C - ξ	CO Amid, Ester
16	60.8	51.8	69.1	51.8	36.7	172.3, 163.6
		51.0		51.0		
17	61.0	52.7	69.4	52.7	36.1	171.8, 164.7
		51.9		51.9		
18	61.6	51.2	70.0	48.9	36.0	170.3, 165.5
19	63.0	53.5	72.8	46.2	31.6	172.3, 171.0
20	61.2	50.8	77.7	46.7	31.6	172.9, 170.4

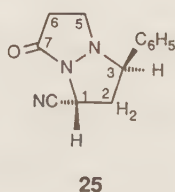
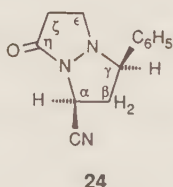
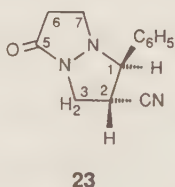
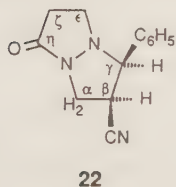
Wie bei den Acrylsäure - methylester - Addukten **14** und **15** findet man einige charakteristische Unterschiede der ^{13}C NMR - Spektren von **18** - **20** (Tab.6). Bei 1,3 - cis - Ständigkeit von Methyl - und Phenylgruppe (**19**, **20**) wird eine der beiden Carbonylgruppen deutlich zu tieferem Feld verschoben; C - ϵ absorbiert um 2 ppm und C - ξ um 4 ppm bei höherem Feld. Bei **16** und **17** findet man sowohl eine α, γ - cis -, als auch eine α, γ - trans - Beziehung zwischen den Substituenten. Die N - Pyramidalisierung unterbleibt; die ^{13}C NMR - chemischen Verschiebungen zeigen die für gute Amidresonanz erwarteten Werte.

2.3 α, β - Ungesättigte Nitrile

Als α, β - ungesättigte Nitrile wurden Acrylnitril, Fumarsäure - und Maleinsäure - dinitril mit 1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on umgesetzt. Acrylnitril reagierte mit **5a** in 12 d bei 60°C unter Bildung von 83% hochvakuum - destillierten Cycloadduktgemischs **22** - **25**.

Das ^1H NMR - Spektrum des Isomerengemisches war wenig aufschlußreich, ließ aber die α - H von **24** (δ 4.80) und **25** (δ 4.60) bei tiefem Feld erkennen. Vergleich man ihre Integrale mit dem des gesamten Phenylsignals (δ 7.25), das 100% gesetzt wurde, fand man 33% **24** und 35% **25** im Gemisch. Für die fehlenden 32% zeichnen die

Regioisomeren **22** und **23** verantwortlich. Im ^{13}C NMR – Spektrum des Destillats waren alle vier Isomere (**22** – **25**) unterscheidbar. Bei dem sehr gewagten Vergleich der Integrale von Phenyl – C (quartär) und C – γ aller vier Isomere berechnete man 34% **25**, 30% **24**, 20% **22** und 15% **23** (Tab.29). Durch chromatographische Trennung und fraktionierte Kristallisation wurden **22**, **24** und **25** isomerenrein erhalten, während das ölige **23** noch ca. 12% **25** enthält. Cycloaddukte mit α – bzw. β – Cyangruppe fielen somit im Verhältnis 68:32 an, verglichen mit 67:33 für solche mit α – bzw. β – Carbonester – Gruppe.



Analog zu Acrylsäure – methylester – Addukten schließt man für das Addukt, dessen α – H im ^1H NMR – Spektrum bei tiefsten Feld (δ 4.80) absorbiert, auf Struktur **24**. Durch die cis – Ständigkeit von α – Cyan – und γ – Phenylgruppe in **24** erhält der Fünfring eine Konformation, in der die Entschirmung des α – H durch die Amidgruppe besonders wirksam ist. Die Erfahrung mit dem Acrylester – Addukt **14** läßt erwarten, daß auch in **24** die Amid – Mesomerie stärker beeinträchtigt ist; dies hat einen Tieffeldshift von C – η im ^{13}C NMR – Spektrum (δ 176.6 für **24** und 166.8 für **25**) zur Folge. Gleichzeitig wandern die Absorptionssignale der gesättigten Atome ϵ und ξ zu hohem Feld (5 – 6 ppm gegenüber **25**).

Auch **25** besitzt wie **24** ein besonders entschirmtes α – H (δ 4.60). Jedoch ist die Amid – Resonanz in **25** wieder "normal". In der infraroten Carbonylschwingung (CHCl_3) zeigt das mesomerie – gestörte **24** mit 1715 cm^{-1} eine höhere Wellenzahl als **22** und **25** (1695 cm^{-1}).

Tab.7 ^{13}C NMR – chemische Verschiebungen der Acrylnitril – Addukte 22 – 25
(CDCl_3)

δ	C – α	C – β	C – γ	C – ϵ	C – ξ	C – η	Phenyl – C _q	CN
22	45.3	39.2	69.9	45.3	30.5	174.7	132.7	117.9
	45.2			45.2				
23	45.1	39.9	72.3	45.1	30.3	174.6	134.0	117.7
	44.4			44.4				
24	42.7	44.2	68.1	44.2	29.1	176.6	136.0	118.0
		43.1		43.1				
25	40.7	43.5	68.4	50.3	35.0	166.8	135.1	116.0

Die Unterscheidung zwischen den Stereoisomeren **22** und **23** war problematisch, da die 80 – MHz – ^1H NMR – Spektren der Ringprotonen nicht aufgelöst und daher wenig aussagekräftig waren. Die Zuordnung gelang nur durch enge Anlehnung an die Acrylsäure – methylester – Addukte **12** und **13**.

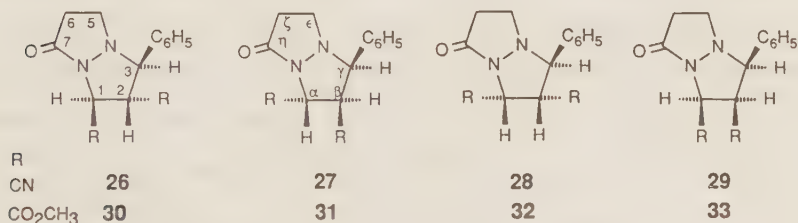
Den ersten Hinweis brachte die chromatographische Trennung. **22** wurde, verglichen mit den drei anderen Isomeren, auffällig stark am Kieselgel gebunden und besaß den kleinsten R_f – Wert (Tetrahydrofuran/Cyclohexan 4:6; **22**: R_f 0.09; **23** – **25**: R_f 0.24). Ähnliches wurde beim Acrylsäure – methylester – Addukt **12** beobachtet (Tetrahydrofuran/Cyclohexan 4:6; **12**: R_f 0.14; **14**, **15**: R_f 0.24; **13**: R_f 0.28). Vielleicht ist ein größeres Dipolmoment verantwortlich.

Die ^{13}C NMR – Spektren von **22** und **23** sind sehr ähnlich. Die Acrylsäure – methylester – Addukte **13** – **15** zeigen die $\delta(^{13}\text{C})$ – Werte der quartären Phenyl – C bei δ 136.4 – 136.9; nur **12** mit Ester – und Phenylgruppe in cis – β , γ – Position rückt mit δ 134.7 (Phenyl – C) etwas ab. Während die Phenyl – C der Acrylnitril – Addukte **23**, **24** und **25** bei δ 134.0 – 136.0 absorbieren, findet man das Signal von **22** bei δ 132.7. Auch die δ – Werte von C – β und C – γ sind bei den Addukten **12** und **22** (cis – vic – Substituenten) ein wenig hochfeldverschoben im Vergleich mit den anderen Isomeren. Dieses

Phänomen ist vielleicht allgemeinerer Natur. Bei cis- und trans-1,2-Dimethylcyclopentan findet man $\delta(\text{C}-1)$ bei δ 38.6 und 43.7 58a).

Die Umsetzung von 5a mit Fumarsäure-dinitril erfolgte bei 60°C in 6 d mit 99%. Die diastereomeren Cycloaddukte 26 und 27 entstanden im Verhältnis 53:47 und wurden chromatographisch getrennt.

Maleinsäure-dinitril lieferte unter gleichen Bedingungen zu 85% die Diastereomeren 28 und 29 im 63:37-Verhältnis. Leider konnte 29 nicht isoliert werden, da es sich bei der chromatographischen Aufarbeitung veränderte. Die Bildung von je zwei Cycloaddukten legt Stereospezifität und Konfigurationserhalt des Dipolarophils nahe. Die Anwesenheit von 3 Stereozentren läßt 4 racemische Diastereomere erwarten.



DORN benutzte den Hochfeldshift von zur γ -Phenylgruppe cis-vic-Estergruppen als Kriterium zur Konfigurationszuordnung der Fumar- und Maleinester-Addukte 30-33 (Tab.8) 51). Die Maleindinitril-Addukte zeigen dieselben Verschiebungseffekte wie die DORN-Verbindungen. Dies gilt nicht für die Fumardinitril-Addukte, hier bieten die $\delta(^{13}\text{C})$ ein besseres Kriterium (s.u.). Der verglichen mit der Cyangruppe größere Raumbedarf der Estergruppe übt im 5-gliedrigen Ring einen größeren konformativen Zwang aus. Die veränderte anisotrope Umgebung läßt α -H von 31 tiefer und α -H von 30 höher erscheinen als erwartet.

Wie bei den Acrylsäure-methylester- und Acrylsäure-nitril-Addukten fand man eine besonders starke Tieffeldverschiebung bei den α -H, die trans zur γ -Phenylgruppe angeordnet waren. So lagen die α -H von 26 bzw. 29 um 0.4 ppm bei tieferem Feld

als die entsprechenden Protonen von **27** bzw. **28**.

Tab.8 ^1H NMR – chemische Verschiebungen der Cycloaddukte **27** – **29**, **31** – **33**
(CDCl_3 ; 80 MHz)

	α - H	β - H	γ - H		α - H	β - H	γ - H	OCH ₃
26	5.15	3.79 - 3.45	30	4.94	3.68	3.69	3.83, 3.68	
27	4.77	4.16 - 3.97	31	4.99	3.96	4.38	3.86, 3.31	
28	4.86	3.78	3.97	32	4.68	3.83	4.19	3.80, 3.60
29	5.34	4.3 - 3.9	33	4.91	4.08	4.00	3.74, 3.20	

Die ^{13}C NMR – Spektren zeigen qualitativ die gleichen Verschiebungseffekte, wie sie bei den Acrylsäure – methylester – Addukten festgestellt und von DORN für die Fumarsäure – und Maleinsäure – ester – Addukte gefunden wurden ⁵¹). Der Carbonylkohlenstoff erfährt eine deutliche Tieffeldverschiebung (10 ppm), wenn sich die Substituenten in α – und γ – Position auf der gleichen Seite des Rings befinden. Hand in Hand damit geht eine Hochfeldverschiebung von C – ϵ (5 ppm) und C – ζ (6 ppm).

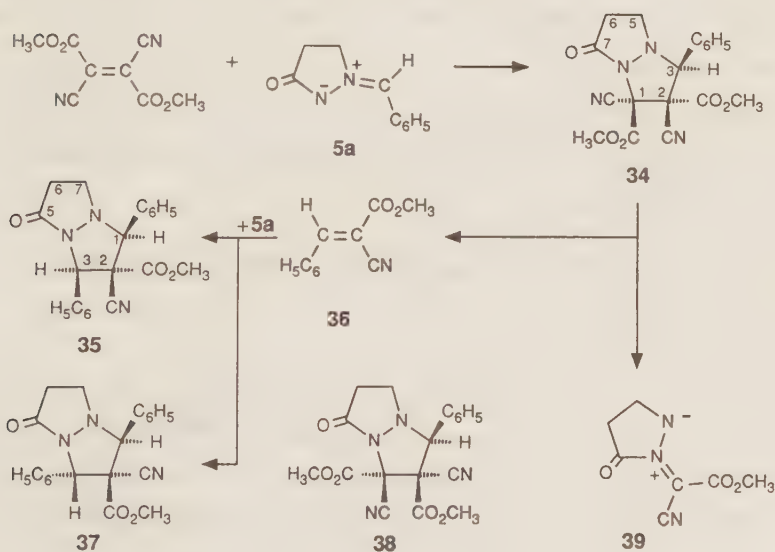
Tab.9 ^{13}C NMR – chemische Verschiebungen der Cycloaddukte **26** – **28** und **30** – **32**
in CDCl_3

	C – η	C – ϵ	C – ζ		C – η	C – ϵ	C – ζ
26	177.0	43.8	27.8	30	175.5	44.7	29.7
27	167.8	49.1	34.0	31	169.3	49.0	34.7
28	167.2	49.8	34.3	32	167.9	52.3	35.7

Die sterische Hinderung der Amidresonanz, die für die ^{13}C NMR – Verschiebungseffekte verantwortlich gemacht wird, zeigt sich auch in den IR – Spektren: Die Valenzschwingung der Amidbande erscheint bei **26** (CHCl_3 1730 cm^{-1}) um 15 bzw. 27 Wellenzahlen gegenüber **27** (1715 cm^{-1}) bzw. **28** (1703 cm^{-1}) hypsochrom verschoben.

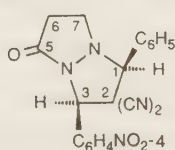
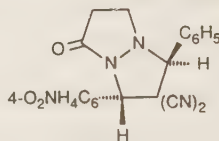
2.4 Dicyanfumarsäure – dimethylester und 2 – p – Nitrobenzyliden – malodinitril

5a reagierte mit Dicyanfumarsäure – dimethylester bei 60°C langsam zum Cycloadukt **34**, das unter den Reaktionsbedingungen instabil war und Cycloreversion in β – Cyan – zimtsäure – methylester (**36**) und **39** erlitt. Der Verbleib von **39** oder seiner Folgeprodukte blieb allerdings unklar, da keine definierten Verbindungen isoliert wurden. **36** wurde zum Teil in Substanz (51%) isoliert, reagierte aber auch teilweise mit **5a** zu **35** (20%) (vgl. Kap.6.4.2 Metathese – Diskussion). Das Rohspektrum bot keine Hinweise auf das zweite mögliche Primäraddukt **38**.



Zur Struktursicherung wurde **5a** mit β – Cyan – zimtsäure – methylester umgesetzt. Zu 53% entstanden die Cycloaddukte **35** und **37** im Verhältnis 96:4. Nach Säulenchromatographie wurde **35** rein, **37** im 1:1 – Gemisch mit **35** erhalten. Regioisomere Cycloaddukte wurden ausgeschlossen; sie wären an der vicinalen Kopplung der Ringprotonen am substituenten – tragenden Fünfring erkennbar.

Bei der Umsetzung von **5a** mit *p*-Nitrobenzyliden-malodinitril fand man nach 9 d bei Raumtemp. **40** als einziges Cycloaddukt zu 63%. Die fehlende Kopplung zwischen α -H (δ 5.79) und γ -H (δ 4.25) gestattete, das Regioisomere auszuschließen.

**40****41**

Das Stereoisomere **41** trat nur als Minderprodukt auf und wurde nicht isoliert. Die zeitliche Verfolgung im ^1H NMR-Spektrum lehrte, daß sich **41** rascher bildete, aber thermodynamisch weniger stabil war. So fand man nach 6 min bei 65°C 19% **41**, während **40** im ^1H NMR-Spektrum noch kaum nachweisbar war. Im Laufe der Reaktion nahm die Konzentration von **41** stetig ab, die von **40** zu, was für Reversibilität der Cycloaddition spricht (Abb.7).

Tab.10 ^1H NMR - chemische Verschiebungen von **35**, **37**, **40** und **41**
(CDCl_3 ; 80 MHz)

	α -H	γ -H	β - CO_2CH_3	α - und γ -H
35	5.61	4.33	3.84	cis
37	5.37	4.49	3.20	trans
40	5.79	4.25		cis
41	5.55	4.33		trans

In **35** und **40** stehen die beiden Arylgruppen in α - und γ -Stellung cis. Wie die bisherigen Erfahrungen zeigen, ist das α -H in diesen Fällen stärker entschirmt (**35** δ 5.61; **40** 5.79) als bei α,γ -trans-Ständigkeit der Phenylgruppen (α -H: **37** δ 5.37; **41** 5.55). Analog zu den Acrylsäure-methylester-Addukten **14** und **15** erscheint bei **37** das zum α -Aryl cis-ständige γ -H bei tieferem Feld als bei **35** (Tab.10). Im

Cycloaddukt **37** hat die β -Estergruppe je ein Phenyl als cis- und trans-Nachbarn. Es überwiegt die cis-vic-Beziehung, die sich in einer Hochfeldverschiebung des Estermethyls um 0.6 ppm, verglichen mit **35**, kundtut.

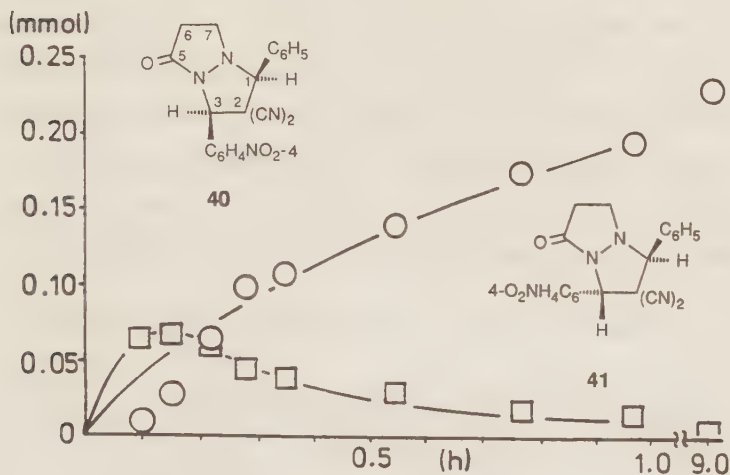
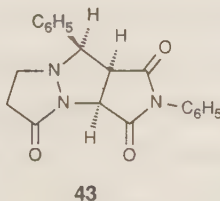
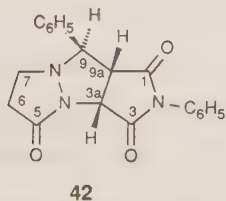


Abb.7 Kinetik der Cycloaddition von **5a** mit p-Nitrobenzyliden-malodinitril in CDCl_3 bei 65°C

2.5 N-Phenylmaleinimid

1-Benzylidenpyrazolid-3-on reagierte bei 60°C in CHCl_3 in 7 d zu 92% Cycloaddukte **42** und **43** im Verhältnis 70:30 (^1H NMR - Analyse).



Die konformative Beweglichkeit gesättigter 5-gliedriger Ringe macht Kopplungskonstanten zu wenig verlässlichen Kriterien. Im Falle der N-Phenyl-maleinimid-Addukte gewinnen sie an Bedeutung, da der mittlere Ring durch die doppelseitige Annelierung konformativ beschränkt wird. Alle Protonen des substituenten-tragenden Fünfrings befinden sich bei **43** auf der gleichen Seite der Ringebene. Die Modellbetrachtung zeigt, daß der Diederwinkel zwischen 9-H und 9a-H sehr klein ist; man findet eine große Kopplungskonstante (8.3 Hz). Im isomeren **42** ist der Diederwinkel zwischen 9a-H und 9-H nahe 90°, die zu erwartende vicinale Kopplungskonstante nahe null. Tatsächlich findet man das 9-H im ¹H NMR-Spektrum als Singulett bei δ 4.53, während 3a-H und 9a-H als Dubletts mit J = 9 Hz bei δ 5.26 und 3.83 erscheinen.

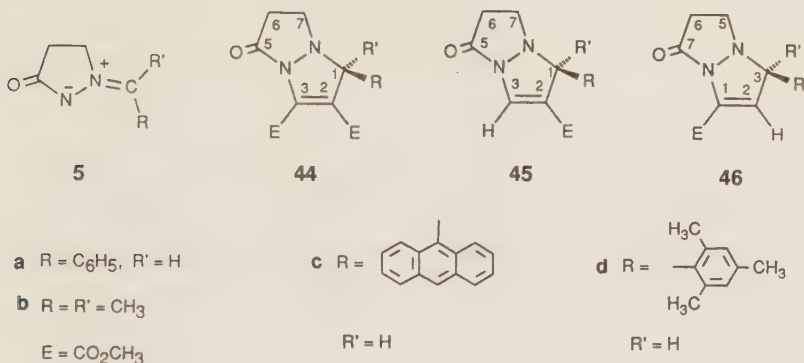
Tab.11 ¹H NMR - chemische Verschiebungen von **42** und **43** (CDCl₃; 80 MHz)

	3a - H	9a - H	9 - H	6 - H ₂ , 7 - H ₂	J (Hz)
42	5.26	3.83	4.53	3.63 - 2.88	³ J _{3a,9a} = 9 Hz
				2.30 - 1.85	³ J _{9,9a} = 0 Hz
				1.46 - 0.99	
43	5.16	3.68	3.96	3.83	³ J _{3a,9a} = 8.1
				3.23 - 2.55	³ J _{9,9a} = 8.3
					⁴ J _{3a,9} = -0.3

2.6 Carbonsäureester der Acetylenreihe

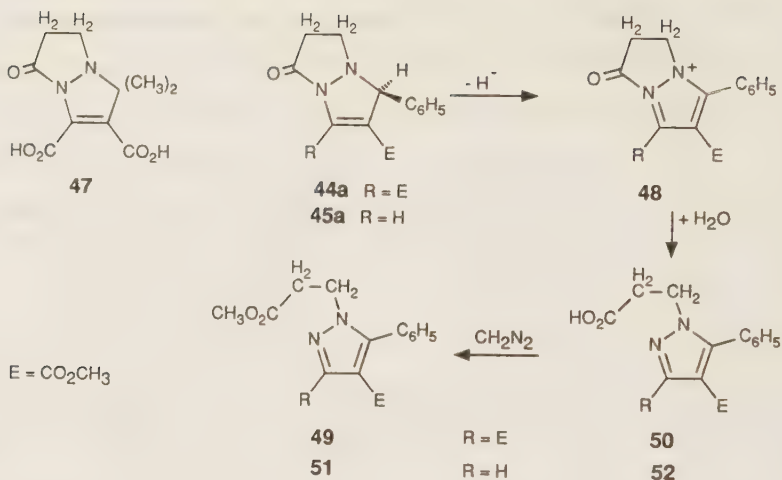
H.DORN und A.OTTO ³¹⁾ erhielten aus 1-Isopropylidenpyrazolid-3-on (**5b**) und Acetylendicarbonsäure-dimethylester (ADME) **44b** in 92proz. Ausbeute als gelbe Kristalle. Sie schrieben: "Die Gelbfärbung von **44b** bleibt sowohl bei Behandlung mit Aktivkohle in n-Propanol als auch mit Aluminiumoxid in Methylenchlorid bestehen". JUNGHEIM und Mitarbeitern ⁵⁹⁾ fiel die Analogie des bicyclischen Pyrazolidons zu β-Lactam-Antibiotika auf. Tatsächlich zeigte **47** in vitro schwach antibakterielle Wirksamkeit gegenüber Staphylococcus aureus. Im Rahmen meiner Arbeit setzte ich

einige Dipole der Pyrazolid-3-on-Reihe mit ADME und Propiolsäure-methylester um. Vorweg sei bemerkt, daß alle isolierten Addukte gelb waren. Näher befaßt sich Kap.6.1.3 mit dieser Beobachtung.



In 91proz. Ausbeute (Standardanalyse) addierte sich **5a** in 7d bei 60°C an ADME; **44a** kristallisierte in leuchtendgelben Nadeln. In Lösung war **44a** oxidationsempfindlich. Bereits bei Raumtemperatur, nach halbstündigem Einleiten von Sauerstoff in 0.4 M **44a** in Chloroform, war das Oxidationsprodukt **50** im 1H NMR-Spektrum sichtbar. Mit m-Chlorperbenzoesäure (m-CPBS) entstand **50** nach 20 h bei 60° zu 82% aus **44a**.

Triebkraft der Oxidation ist die Aromatisierung des substituenten-tragenden Fünfrings zum Pyrazolderivat. Der formale Entzug eines Hydrid-ions führt zu einem N-Acylpyrazolium-ion **48**, das als starkes Acylierungsmittel wohl mit Spuren Wasser unter Öffnung des Lactamrings reagiert. In der Carbonsäure **50** findet man die Absorptionen von C- γ und C- α um 50 bzw. 13 ppm bei tieferem Feld, verglichen mit **44a**. Der Carbonylkohlenstoff der Säure **50** erscheint bei um 10 ppm tieferem Feld als der Lactamkohlenstoff in **44a**. Das 1-H von **44a** (δ 5.19) verschwindet bei **50** und bei δ 9.80 findet man das breite Singulett des CO_2H . Beim Umsetzen mit Diazomethan erhielt man den Ester **49** mit OCH_3 -Singulett bei δ 3.58.



Die Umsetzung von Propiolsäure-methylester mit **5a** lieferte 90% der Cycloaddukte **45a** und **46a** im Verhältnis 90:10. Während **45a** in Substanz isoliert wurde, gelang bei **46a** nur die Anreicherung. Eine Inkrementberechnung nach Simon ^{60a)} mit Gl.(5) erlaubte die Zuordnung von **45a** und **46a** (Tab.12).

Der Unterschied zwischen den fraglichen $\delta(\text{Vinyl-H})$ ist mit 1.4 ppm kleiner als vorberechnet (2 ppm), die Zuordnung dennoch eindeutig. Der Amidstickstoff entschirmt die 3-Estergruppe in **46a** um 0.2 ppm (δ 3.77), verglichen mit 2-CO₂CH₃ in **45a** (δ 3.55). Letztere entschirmt in **45a** das 1-H von **45a** um 0.2 ppm gegenüber **46a**. Die Oxidation von **45a** scheint stärker exotherm zu sein als die von **44a**. Bei Zugabe von m-CPBS erwärmte sich die Lösung von **45a** in Chloroform zum Sieden. Die Aromatisierung und Lactamspaltung unter Bildung von **52** schließt sich **44a** $\rightarrow$ **50** an; gleiches gilt für die NMR-Betrachtung. Durch Umsetzung von **52** mit Diazomethan wurde der Ester **51** erhalten.

Tab.12 Abschätzung der $\delta(1-H)$ von **45a** und $\delta(2-H)$ von **46a** ($CDCl_3$; 80 MHz)

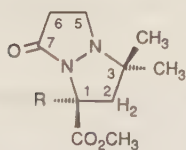
$$\delta(\text{Vinyl-H}) = 5.25 + z_{\text{gem}} + z_{\text{cis}} + z_{\text{trans}} \quad (5)$$

	45a		46a
Grundwert	5.25	5.25	Grundwert
$C = C_{\text{konj.}}$	0.02	0.02	$C = C_{\text{konj.}}$
CO_2R_{cis}	1.01	1.01	CO_2R_{cis}
$NCOR_{\text{gem}}$	2.08	- 0.72	$NCOR_{\text{trans}}$
Ringalkyl _{trans}	- 0.28	0.69	Ringalkyl _{gem}
$\delta C = CH_{\text{ber.}}$	8.08	6.25	
$\delta C = CH_{\text{gef.}}$	7.45	6.08	

3 (3 + 2) - Cycloadditionen weiterer Azomethin - imine der Pyrazolid -

3 - on - Reihe mit α, β - ungesättigten Carbonestern

3.1 1 - Isopropylidenpyrazolid - 3 - on (**5b**)

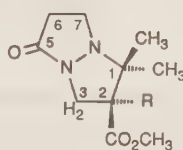


53

R = H

55

R = CH₃



54

56

Die Umsetzung von **5b** mit Propiolsäure - methylester (**4d**, 60°C) lieferte 92% Cycloaddukt, wobei die Isomeren **45b** und **46b** im Verhältnis 92:8 entstanden (Standardanalyse). Während **45b** in Substanz isoliert wurde, reicherte man **46b** in der Mutterlauge neben **45b** an. Das entscheidende Kriterium zur Zuordnung lieferte der entschirmende Effekt der Säureamidgruppe. Während 3 - H von **45b** im ¹H NMR - Spektrum bei δ 7.23 erscheint, findet man 2 - H von **46b** bei 6.06. Die Estergruppe in 2 - Position von

45b erscheint im Vergleich mit **46b** um 0.08 ppm bei höherem Feld. Die beiden Methylgruppen von **45b** registrieren die vicinale Estergruppe mit einem Tieffeldshift von 0.2 ppm, verglichen mit **46b**.

Acrylsäure - methylester verband sich mit **5b** (6 d, 60°C) in 93proz. Ausbeute zu den Addukten **53** und **54** im Verhältnis 92:8. Das tieffeld - verschobene α - H von **53** erscheint bei δ 4.40, abgesetzt von den übrigen Ringprotonen. Strahlt man auf β - H₂ von **53** (m, δ 2.28) ein, vereinfacht sich das Multiplett von α - H (δ 4.40) zu einem Singulett. Die diastereotopen Methylgruppen erscheinen bei δ 1.20 und 0.91. Bei δ 1.25 und 0.87 tauchen die Methylgruppen von **54** im Spektrum der Mutterlauge auf. Die Estergruppe erfährt an C - β (**54**: δ 3.65) eine geringere Entschirmung als an C - α (**53**: δ 3.73)

Methacrylsäure - methylester cycloaddierte in 83proz. Ausbeute (Standardanalyse) an **5b** zu **55**. Das regioisomere **56** wurde nicht gefunden. Bei **55** bilden die geminalen Ringprotonen bei δ 2.49 und 2.11 ein von anderen Absorptionen freies AB - Spektrum. Die β - H₂ von **53** liegen um δ 2.3; der geringe Unterschied berechtigt zu der Annahme, daß es sich bei **53** und **55** um Verbindungen gleicher Regiochemie handelt. Läge **56** vor, würde man β - H bei deutlich tieferem Feld erwarten (vgl. Kap. 2.2).

3.2 1 - (2,4,6 - Trimethylbenzyliden) - pyrazolid - 3 - on (**5d**) und

1 - (9 - Anthryl - methyliden) - pyrazolid - 3 - on (**5c**)

In 3 Tagen bei Raumtemp. entstand aus dem 1,3 - Dipol mit Anthrylgruppe (**5c**) und ADME das Addukt **44c** zu 81% (Standardanalyse). Bei 60°C verbanden sich in 2 d **5d** und ADME in 81proz. Ausbeute (Standardanalyse) zum Cycloaddukt **44d**.

Die Hochfeldverschiebung der 2 - ständigen Estermethylgruppe (δ 3.24) unter dem Einfluß des 1 - Anthryl - Restes ist größer als bei der 1 - Phenyl - Verbindung **44a** (3.49) oder dem 1 - Mesityl - Derivat **44d** (3.54). Neun arom. CH - Signale im ¹³C NMR - Spektrum künden von erschwerter Rotation des Anthrylrestes in **44c**. ¹H - und ¹³C NMR - Spektrum lehren, daß der Mesitylrest in **44d** gleichfalls nicht frei rotieren

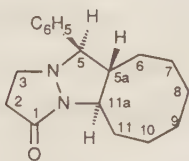
kann.

Propiolsäure - methylester erbrachte unter gleichen Bedingungen 79% **45d**, ohne daß das Stellungsisomere **46d** ^1H NMR - sichtbar wurde. Im ^{13}C NMR - Spektrum von **45d** findet man 4 arom. C_q und 2 arom. CH - Signale, was Rotationseinschränkung des Mesitylrests bedeutet. Das Propiolester - Addukt **45d** schließt sich in $\delta(3 - \text{H}) = 7.34$ und $\delta(\text{OCH}_3) = 3.56$ so eng der 1 - Phenylverbindung **45a** an, daß damit die Konstitution gesichert erscheint.

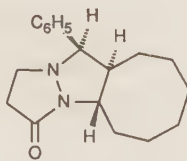
4 1 - Benzyldenpyrazolid - 3 - on und Cycloalkene

4.1 trans - Cycloocten

5a reagierte bei Raumtemp. in 5 d mit trans - Cycloocten zu 89% der Cycloaddukte **57** und **58**. Da ihre ^1H NMR - Spektren sehr ähnlich sind, erlaubte nur das ^{13}C NMR - Spektrum das Isomerenverhältnis 78:22 abzuschätzen.



57



58

Im Gegensatz zum fünfgliedrigen Ring der N - Phenylmaleinimid - Addukte läßt der achtgliedrige des trans - Cyclooctans genügend konformative Freiheit zur Pyramidalisierung der Säureamidgruppe. So findet man C - 1 von **57**, verglichen mit **58**, bei um 4 ppm tieferem Feld. Der Hochfeldshift von C - 3 (**57**) fällt mit 0.1 ppm allerdings nicht sehr deutlich aus. C - 2 ist nicht zuzuordnen, da im fraglichen Bereich auch die Methylengruppen des Octanrings absorbieren (Tab.13).

Vergleicht man die $\delta(^{13}\text{C})$ von C - 5a und C - 5 beider Isomere, erscheinen die von **58** gegenüber denen bei **57** um 5 ppm bzw. 7 ppm zu hohem Feld verschoben. Ursache ist die sterische Wechselwirkung der Methylengruppe, die sich in **58** cis - vic

zur Phenylgruppe an C - 5 befindet (vgl. Acrylnitril - Addukte Kap. 2.3). Bei **57** steht 11a - H trans zur 5 - Phenylgruppe und erscheint analog zu den Acrylsäure - methylester - Addukten **14** und **15** um ca. 0.2 ppm bei tieferem Feld als bei **58**.

Tab.13 ^{13}C NMR - chemische Verschiebungen von **57** und **58** (CDCl_3)

	C - 11 _a	C - 5 _a	C - 5	C - 3	C - 1
57	58.3	56.3	79.0	47.5	169.4
58	57.8	51.4	72.4	47.4	165.4

4.2 Norbornen und Norbornadien

Norbornen und **5a** vereinigten sich in 3 d bei 60°C in 81proz. Ausbeute zu **59** (Standardanalyse). Es ist bekannt, daß Norbornen 1,3 - Dipole mit vielhundertfachem Vorzug von der exo - Seite addiert. Für Diphenylnitrilimin beträgt der exo - Vorzug >300⁶¹⁾, während für Trimethylbenzonitriloxid mittels eines Kunstgriffs gar ein exo/endo - Verhältnis >300000 demonstriert wurde⁶²⁾. Das ^1H NMR - Spektrum von **59** (Abb.8) bestätigte dies auch für den Fall von **5a** und ermöglichte zudem, das Isomere **60** auszuschließen.

Das starre Norbornengerüst in **59** schränkt die konformative Freiheit des gesättigten, fünfgliedrigen Heterocyclus ein. Dadurch erhalten Kopplungskonstanten als strukturelles Kriterium Gewicht. 9a - H wird von allen Ringprotonen durch die diamagnetische Anisotropie der geminalen Amidgruppe am stärksten entschirmt; es erscheint bei δ 3.57 als breites Dublett. Die große Kopplungskonstante von 7.54 Hz wird durch die Wechselwirkung mit dem vicinalen 5a - H erzeugt. Verbreitert wird das Dublett durch weitere kleine Kopplungen mit 11 - H_a (1.4 Hz) und 3 - H_b (1.4 Hz). Es ist lange bekannt, daß die Brückenkopf - H in Norbornan und Derivaten aus Gründen des diedrischen Winkels nur mit den vic - exo - Protonen mit 3 - 4 Hz, mit den vic - endo - Protonen nur gering (0 - 2 Hz) koppeln. Das Aufspaltungsmuster des 9a - H belegt den exo - Charakter.

Tab.14 Einige δ_{H} - und J-Werte (Hz) von **59** und **61** (CDCl_3 ; 400 MHz)

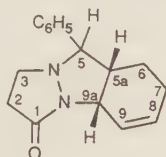
	9a - H	5a - H	5 - H	3 - H _a	3 - H _b	9 - H	6 - H
59	3.57	2.43	3.09	3.30	2.85	3.15	2.28
61	3.70	2.62	3.22	3.31	2.64 -	3.66	2.83
					2.88		
	³ J _{9a,5a}	³ J _{5a,5}		⁴ J _{9a,11_a}	⁶ J _{9a,3_b}		
59	7.54	7.54		1.4	1.4		
61	7.46	7.18					

3 - H_a gelangt in den Ringstrombereich der Phenylgruppe und wird gegenüber 3 - H_b um 0.5 ppm entschirmt. Die Anisotropie der Säureamidgruppe ist für die Entschirmung des 9 - H verantwortlich zu machen. Während das Brückenkopf-Proton in Norbornan bei δ 2.20 ^{60b,63)} absorbiert, findet man 9 - H bei δ 3.15, also um 1 ppm zu tiefen Feld verschoben; das zweite Brückenkopfproton (6 - H) liegt bei δ 2.28 normal. Bei δ 3.09 erscheint 5 - H als scharfes Dublett mit $^3\text{J}_{5,5\text{a}} = 7.54$ Hz. Die Beobachtung eines NOE - Effekts an 6 - H und 11 - H_b bei Sättigen des 5 - H mit einem Hochfrequenzfeld unterstreicht die räumliche Nähe dieser Protonen in **59** und erlaubt **60** als unwahrscheinlich zu betrachten.

Zu 49% (Standardanalyse) entstand **61** bei der Umsetzung von **5a** mit Norbornadien. Die ^1H NMR - Diskussion von **61** ist im wesentlichen der von **59** analog (Abb.8, Tab.14). Deutliche Unterschiede entstehen nur im Bereich der Doppelbindung zwischen C - 7 und C - 8. Die olefinischen Protonen erzeugen bei δ 6.10 (8 - H) und 6.15 (7 - H) ein AB - Spektrum mit $J = 5.7$ Hz, dessen Linien nochmals durch die Brückenkopfprotonen 9 - H und 6 - H zu Dubletts mit ca. 3 Hz aufgespalten werden. Die entschirmende Wirkung der Doppelbindung bezieht natürlich auch die Allylpositionen ein: 9 - H und 6 - H absorbieren um ca. 0.5 ppm bei tieferem Feld als bei **59**.

4.3 Cyclohexa-1,3-dien

Nach 8-tägiger Reaktion von **5a** mit überschüssigem Cyclohexadien bei 60°C isolierte man zu 57% die Cycloaddukte **62a** und **62b** im Verhältnis 88:12; **62b** wurde bei der Aufarbeitung in der Mutterlauge angereichert.



62a, b

Das 360 MHz-Spektrum von **62a** zeigt 9a-H von allen gesättigten Protonen bei tiefstem Feld (δ 4.46). Für die Tieffeldverschiebung um 0.8 ppm gegenüber den 9a-H von **59** (δ 3.57) und **61** (3.70) zeichnet die 8,9-Doppelbindung verantwortlich. Hier liegt das wichtigste Kriterium für die Annahme der Additionsrichtung.

Tab.15 δ_{H} der Addukte **62a**, **61** und **59** (360 MHz) sowie **62b** (80 MHz) in CDCl_3

δ	9a - H	5a - H	5 - H	3 - H _a	3 - H _b , 2 - H ₂
59	3.57	2.43	3.09	3.30	2.85, 2.67
61	3.70	2.62	3.22	3.31	2.88 - 2.64
62a	4.46	2.77 - 2.87	3.37	3.39	3.13 - 2.53
62b	4.20	weitere Signale nicht zugeordnet			

Die Ermittlung der chemischen Verschiebung des 5a-H gelang mit homonuklear korrelierter 2D-Spektroskopie (COSY). Ein Kreuzpeak bei δ 4.46/2.8 wurde der vicinalen Kopplung von 9a-H mit 5a-H zugeordnet (Abb.9). Kopplungen zwischen 9a-H mit 8-H und 9-H, die im Contour-Plot sichtbar werden, bestätigen die allylische Stellung von 9a-H. Die vicinale Beziehung von 5a-H zu 5-H bzw. 6-H gibt Anlaß für weitere Kreuzpeaks bei δ 2.8/3.37. bzw. 2.8/1.72 - 1.44. 5-H und

3-H_a, die als Dublett (δ 3.37) bzw. Pseudotriplett (3.39) erscheinen, überlagern zu einem Dreiliniens-Signal. Überlagerungsfrei wurden diese beiden Signalgruppen in Deuterobenzol sichtbar (80 MHz; 5-H, δ 3.04; 3-H_a, 2.84).

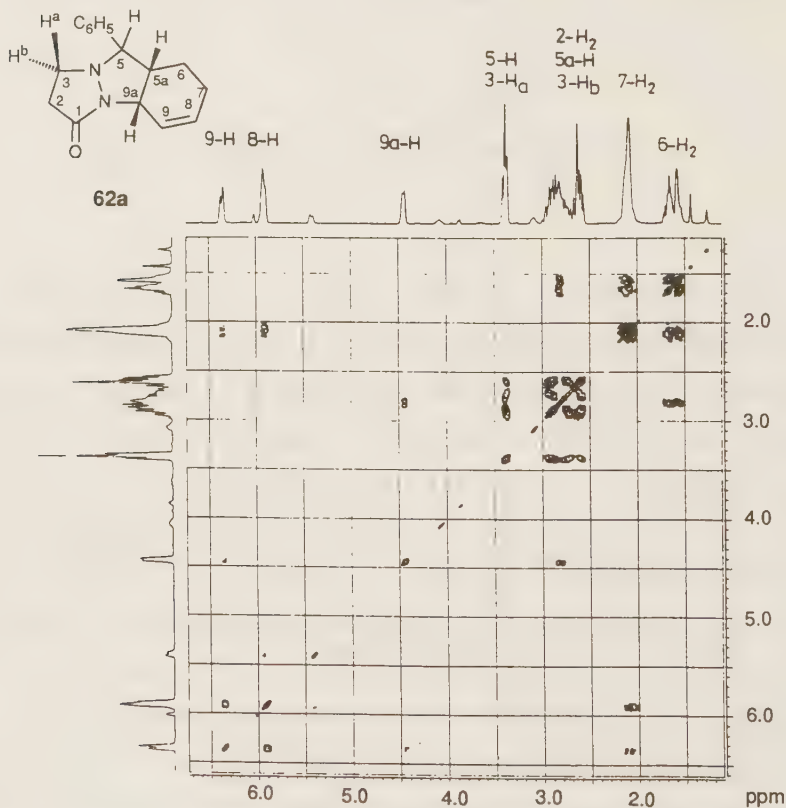


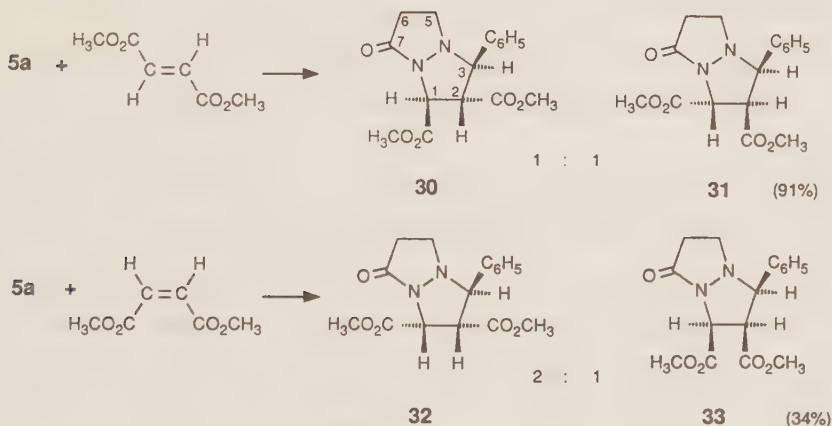
Abb.9 2D ¹H ¹H COSY Contour - Plot (360 MHz; CDCl₃) für 62a

Auch das 9a-H von 62b erscheint mit δ 4.20 ähnlich wie das von 62a bei tiefem Feld und erlaubt, die gleiche Regiochemie wie für 62a anzunehmen (Tab.15). Die Zuordnung der Stereochemie ist mit dem vorliegenden Datenmaterial nicht möglich.

5 Die Addition an β - Nitrostyrol und ihre Stereospezifität

5.1 Die angebliche Nichtstereospezifität

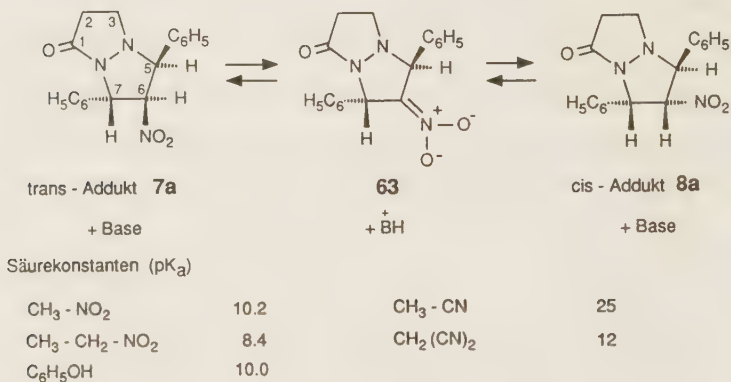
Die Cycloadditionen des 1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - ons an Maleinsäure - und Fumarsäure - dimethylester vollzogen sich nach DORN, OZEGOWSKI und GRÜNDEMANN ⁵¹ stereospezifisch unter Bildung jeweils eines Diastereomeren - Paares; die Ausbeute war beim Versuch mit Maleinsäureester niedrig. Die Autoren fanden im Dünnschichtchromatogramm der Mutterlaugen - Anteile keine wechselseitigen Verunreinigungen der cis - und trans - Dicarbonester - Reihe; die Nachweisgrenze wurde mit 0.15% angegeben.



Im Gegensatz zu Fumarsäure - und Maleinsäureester trat trans - β - Nitrostyrol mit dem Azomethin - imin 5a nach den gleichen Autoren ³²⁾ nicht - stereospezifisch zusammen. Die Reaktion in siedendem Methylchlorid gab wechselnde Adduktausbeuten. Neben dem normalen trans - Addukt 7a wiesen die Autoren das cis - Addukt 8a nach, das Epimere bezüglich der 6 - Position. Das trans,cis - Verhältnis schwankte zwischen 70:30 und 85:15, was irritierend ist. Wenn eine Zwischenstufe cyclisiert oder rotiert, dann sollte das Verhältnis k_{cycl}/k_{rot} unter gleichen äußeren Bedingungen völlig konstant sein. Diese Unstimmigkeit bot für mich den Anlaß zur Nacharbeitung.

Es wurde vermerkt, daß "überraschenderweise" die diastereomeren Addukte identische

Natriumsalze lieferten; die beiden Isomeren **7a** und **8a** unterscheiden sich also nur in der 6-Konfiguration. Man denkt sogleich an die Möglichkeit einer basen-katalysierten Isomerisierung des trans-Addukts im Anschluß an die Cycloaddition.



Die Base deprotoniert die 6-Position und die Nitrogruppe übernimmt die negative Ladung. Die stereochemische Information bezüglich der 6-Stellung ist im Anion **63** verloren gegangen. Erneute Protonierung von Vorder- und Rückseite läßt ein Gemisch von trans- und cis-Addukt erwarten. Die Nitrogruppe befindet sich in beiden Isomeren cis-ständig zu einem Phenyl und trans zum zweiten Phenyl. Es wäre lediglich dem Einfluß der entfernten Carbonylgruppe zuzuschreiben, wenn die Gleichgewichtskonstante von trans- und cis-Addukt vom Wert 1 abweicht.

Die Acidifizierung des Methans durch eine Nitrogruppe übersteigt diejenige, die durch zwei Cyanreste ausgelöst wird. Die pK -Werte lehren, daß Nitromethan eine ebenso starke Säure ist wie Phenol ⁶⁴).

Die Berliner Autoren glaubten, eine nachträgliche cis-trans-Isomerisierung durch eine Reihe von Testen ausschließen zu können. Beim Rückflußkochen in Methylenchlorid mit und ohne Wasser oder in Gegenwart des 1,3-Dipols wurde laut NMR-Analyse keine trans,cis-Isomerisierung des Cycloaddukts beobachtet.

5.2 1 – Benzylidenpyrazolid – 3 – on und cis – β – Nitrostyrol

5.2.1 Umsetzung im NMR – Rohr

Es ist ein bewährter Brauch, für den Nachweis der Stereospezifität beide geometrischen Isomeren des ethylenischen Reaktanten heranzuziehen. cis – β – Nitrostyrol (**64**) wurde durch Bestrahlung der trans – Form mit einer Quecksilber – Niederdruck – Lampe hergestellt ⁶⁵). Das photostationäre Gleichgewicht soll nach D.B.MILLER und Mitarbeiter 60 – 80% **64** enthalten ⁶⁵); dieser Wert wurde von mir nicht erreicht. In einem Vorversuch wurden mit quantitativer NMR – Analyse der Vinylprotonen nach 91 – stündiger Bestrahlung 53% **64** nachgewiesen. Bei den präparativen Umsetzungen brach man nach 70 h mit ca. 50% **64** die Photoreaktion ab und trennte säulenchromatographisch. Durch knappes Schneiden beim Sammeln der Fraktionen war NMR – reines **64** zugänglich (Abb.10). Angesichts der höheren Ausbeute wurden **64** – Präparate mit ca. 10% **6** benutzt.

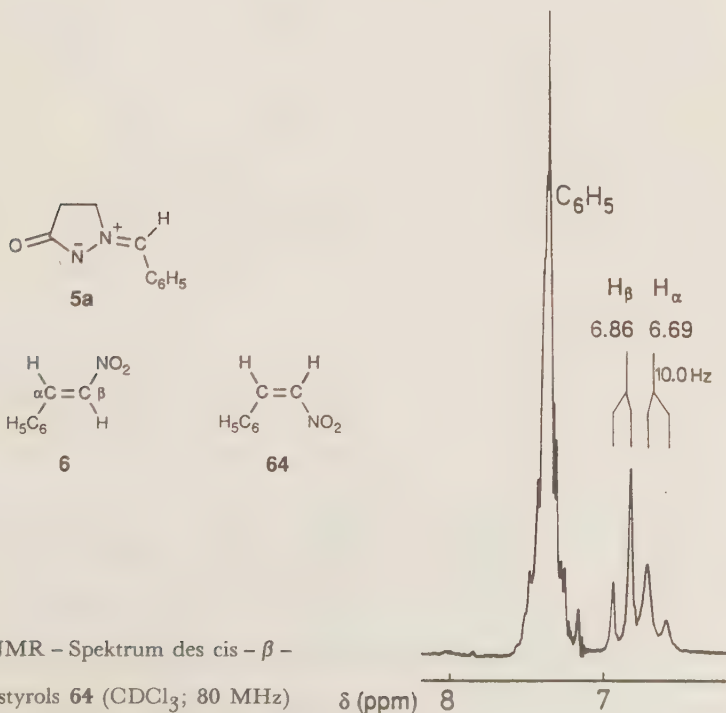


Abb.10 1H NMR – Spektrum des cis – β – Nitrostyrols **64** ($CDCl_3$; 80 MHz)

Bei der Umsetzung von 90proz. **64** mit 2 Äquiv. des Azomethin-imins **5a** in CDCl_3 bei Raumtemperatur war ^1H NMR – spektroskopisch nach einem Tag nur **5a**, **6** und wenig trans – Addukt **7a** sichtbar; **64** und dessen Cycloaddukt **8a** lagen unter der NMR – Nachweisgrenze.

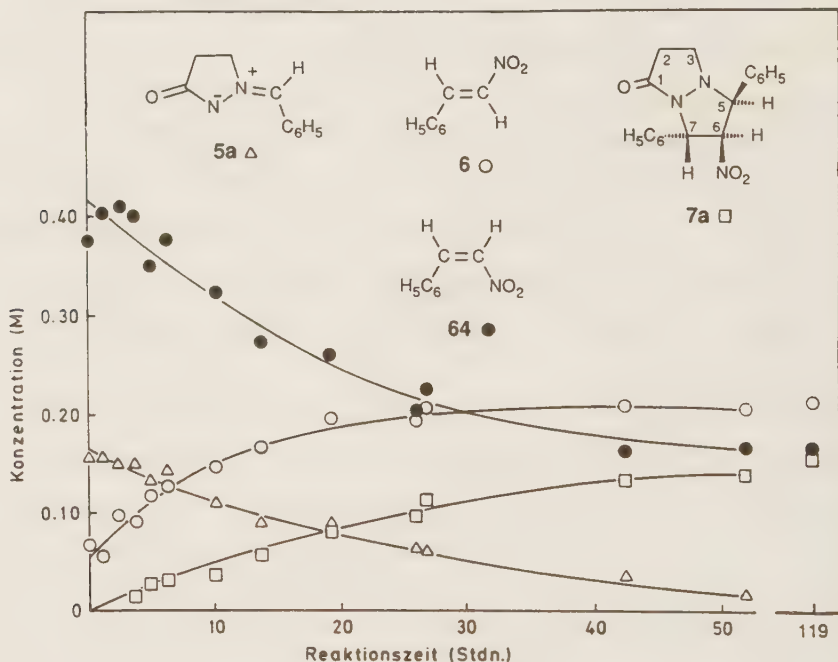


Abb.11 Isomerisierung von 0.476 M cis – β – Nitrostyrol (**64**) zum trans – Isomeren **6** unter dem Einfluß von 0.154 M Benzylidenpyrazolidon (**5a**, 32 mol%) in CDCl_3 bei 25°C

Wir beobachteten die Isomerisierung von **64** (10% **6** – Gehalt) unter dem Einfluß von 32 mol% **5a** bei 25°C über einem Zeitraum von 119 Stunden. Der parallel laufende Verbrauch von **5a** durch Cycloaddition zu **7a** entzog der Isomerisierungsreaktion den Katalysator; nach 28 h kam sie zum Stillstand. Die restlichen 35% **64** waren auch noch nach zwei Tagen vorhanden; das Gleichgewicht der β – Nitrostyrole war keineswegs

erreicht (Abb.11). Ohne Katalyse fand bei Raumtemperatur keine Isomerisierung **64** → **6** statt. Besonders bemerkenswert im Zusammenhang mit den DORNschen Befunden ist das Fehlen des cis - Cycloaddukts **8a**.

5.2.2 Basenkatalysierte Gleichgewichtseinstellung zwischen cis - und trans - β - Nitrostyrol

Zunächst untersuchten wir die Einwirkung von Pyrazolid - 3 - on (**65**) auf die isomeren β - Nitrostyrole. Die Lösung von cis,trans - Nitrostyrol (46% cis) und Pyrazolid - 3 - on wurde in CDCl_3 bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß aufbewahrt. Wie die Analyse der ^1H NMR - Spektren zeigte, verlangsamte sich die zunächst rasche Isomerisierung des cis - zum trans - Nitrostyrol, **64** → **6**, um nach 10 Stunden einzuschlafen. Der Verlauf der Kurve in Abb.12 läßt einen Verbrauch von Pyrazolid - 3 - on während der Isomerisierung vermuten. Ich komme in Kap. 5.3.3 darauf zurück.

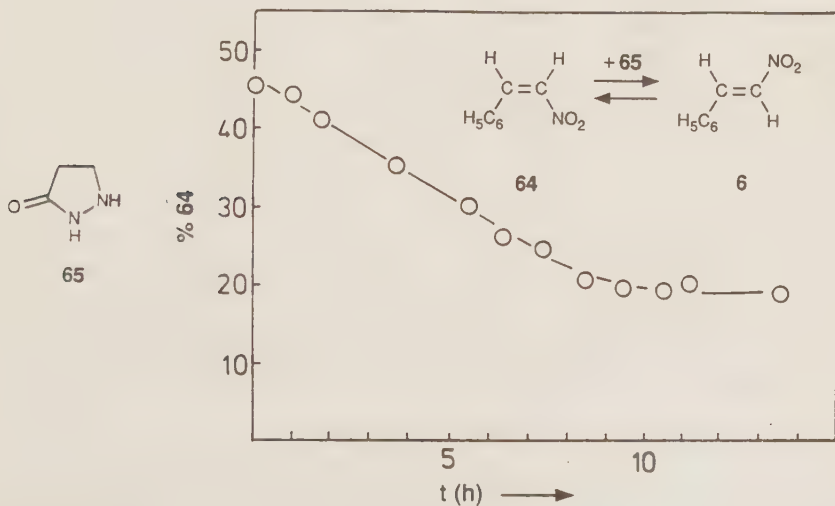


Abb.12 Isomerisierung von **64** (630 mM, 46% cis - Gehalt) mit Pyrazolid - 3 - on (77.6 mM) in CDCl_3 bei Raumtemperatur

Versuche mit Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) als basischem Katalysator ließen eine extreme Gleichgewichtslage vermuten. Drei Minuten nach Zugabe eines Körnchens DABCO zum cis,trans - Nitrostyrol - Gemisch war das cis - Isomere im ^1H NMR - Spektrum nicht mehr nachweisbar. Als empfindlichere Analysenmethode bot sich Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) an; Tetrachlorkohlenstoff/Ether 1000:1 als Laufmittel ermöglichte die Trennung. Auf der Zorbax - Sil - Säule, d.i. ein saures Silicagel der Firma DuPont de Nemours, war die Verweilzeit des trans - β - Nitrostyrols länger als die von **64**. Das genannte Kieselgel isomerisierte **64** nicht.

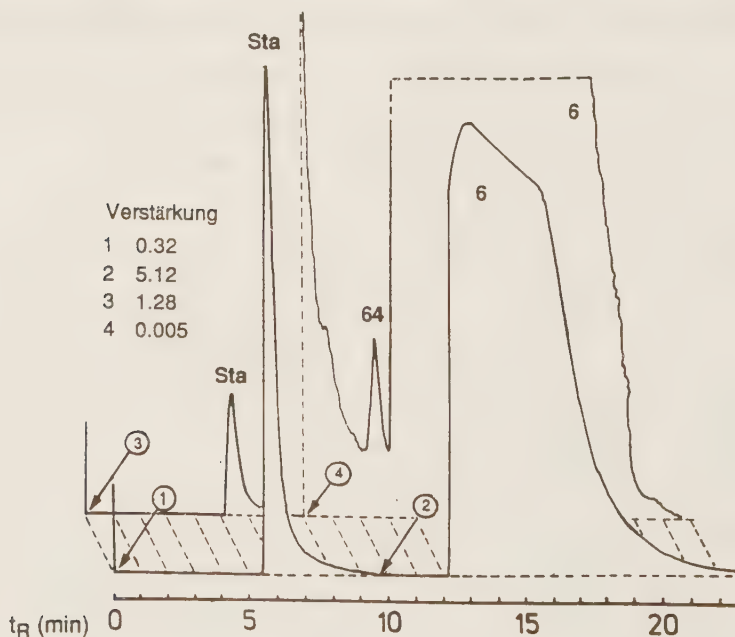


Abb.13 HPL - Chromatogramm von trans - und cis - Nitrostyrol (**6** und **64**) nach DABCO - katalysierter Gleichgewichtseinstellung mit m - Chlornitrobenzol als internem Standard (**Sta**)

Die HPLC - Auswertung gründete sich auf ein Nitrostyrol - Präparat mit bekanntem

cis,trans - Verhältnis (^1H NMR - Analyse) und berücksichtigte den um Faktor 2.3 niedrigeren Extinktionskoeffizienten von **64** bei 302 nm. Bei kleinen cis - Anteilen saß das Signal des vorweglaufenden **64** auf dem sehr großen Signal des trans - β - Nitrostyrols auf; zur besseren Auswertung vermittelte ein interner Standard zwischen den Konzentrationen. Zum Nachweis der kleinen **64** - Menge mußten Überlastung der Säule und Schwanzbildung des **6** - Signals in Kauf genommen werden.

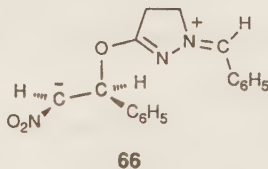
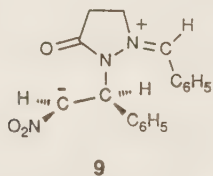
Die DABCO - katalysierte Gleichgewichtseinstellung erfolgte an 0.2 M trans - Nitrostyrol oder cis,trans - Gemisch in Methylenchlorid mit 0.02 M DABCO (Kap.12.1.2). Alle Manipulationen wurden unter Ausschluß des Tageslichtes vorgenommen. Abb.13 illustriert das Operieren mit verschiedenen Verstärkungsstufen bei der HPLC - Auswertung; nur die höchste (kleinste Zahl) bringt den **64** - Peak zum Vorschein. Ausgehend von trans - oder cis - Nitrostyrol fand ich in zwei Versuchen 0.006 bzw. 0.019% cis - Nitrostyrol im Gleichgewicht bei Raumtemperatur; 0.01% würde $\Delta G \approx 5.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ entsprechen.

1975 befaßten sich LEŠETICKÝ^V und Mitarbeiter mit der E,Z - Isomerisierung von β - Alkyl - β - nitrostyrolen⁶⁶⁾. Sie bestimmten gaschromatographisch das cis/trans - Verhältnis von β - Nitrostyrol nach Gleichgewichtseinstellung mit BF_3 - Etherat in Nitrobenzol bei 170°C; $K^a = 0.012 \pm 0.001$ bedeutet 1.2% **64** im Gleichgewicht. Es ist unzweckmäßig, sich für die trans,cis - Isomerisierung von elektrophilen Ethylenderivaten eines elektrophilen Katalysators zu bedienen. Außerdem ist unsicher, ob die Autoren ausreichenden Lichtausschluß praktiziert haben. D.B.MILLER und Mitarbeiter beschrieben 1976 die Gleichgewichtseinstellung in Jod/CCl_4 bei 25°C⁶⁵⁾; nach 5 d wurde mit ^1H NMR - Spektroskopie nur noch trans - **6** nachgewiesen.

Die Bereitschaft des trans - β - Nitrostyrols, sich unter dem Einfluß von sichtbarem Licht in das cis - Isomere umzulagern, macht folgender Versuch deutlich. 0.710 M **6** in CDCl_3 wurde - abgeschmolzen im NMR - Rohr - dem Licht einer 100 W Lampe ausgesetzt. Nach 5 Stunden fand man 16 % **64** im Gleichgewicht mit **6**.

5.2.3 Diskussion

Statt der erwarteten 1,3-dipolaren Cycloaddition von **5a** mit **64** unter Bildung von **8a** fand ich eine relativ schnelle Isomerisierung **64** $\rightarrow$ **6**, gefolgt von der langsameren 1,3-dipolaren Cycloaddition **5a** + **6** $\rightarrow$ **7a**. Wie erklärt man die Isomerisierung des cis- β -Nitrostyrols zum trans-Isomeren **6** unter dem Einfluß des Dipols **5a**? Es wäre denkbar, daß sich **5a** als Nukleophil an **64** reversibel unter Ausbildung einer rotationsfähigen Zwischenstufe anlagert; dabei könnte der anionische Stickstoff oder Sauerstoff der Anheftung dienen (**9** und **66**). DORN machte die zwitterionische Zwischenstufe **9** für den nicht-stereospezifischen Verlauf der Cycloaddition verantwortlich. Diese Zwischenstufe scheint aber gar nicht zu cyclisieren, sondern β -Nitrostyrol beider Konfigurationen im Zuge der Dissoziation freizugeben.



Die im Vergleich zur Cycloaddition schnelle Isomerisierung **64** $\rightarrow$ **6** hat zur Folge, daß nur das trans-Addukt **7a** erhalten wurde. Ob daneben das cis-Addukt in bescheidener Menge auftritt, ließ sich im ^1H NMR-Spektrum nicht feststellen.

trans-1,2-Disubstituierte Ethylene sind aktivere Dienophile ^{7g,8)} als die cis-Isomeren. Bei letzteren ist die Überlappung der π -Orbitale an der C-C-Doppelbindung mit den π -Orbitalen der konjugierten Substituenten infolge mangelnder Planarität gestört. Außerdem wächst die van der Waals-Pressung der cis-Substituenten während der konzertierten Cycloaddition, da die Rehybridisierung ($\text{sp}^2 \rightarrow \text{sp}^3$) mit einer Schrumpfung des olefinischen Bindungswinkels von ca. 120° auf ca. 109° verbunden ist.

5.3 1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on und trans - β - Nitrostyrol

5.3.1 Vorversuche

1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on wurde aus Pyrazolid - 3 - on und Benzaldehyd in Methanol hergestellt. Das Präparat erreichte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Isopropanol den Schmelzpunkt 203 - 205°C, aber nicht den von DORN et al. mit 205 - 208°C ³¹⁾ bzw. 214°C ⁴⁹⁾ angegeben. Wie DORN et al. ³²⁾ bestimmten wir zunächst das Verhältnis der Cycloaddukte **7a** und **8a** durch Flächenvergleich geeigneter ¹H NMR - Signale.

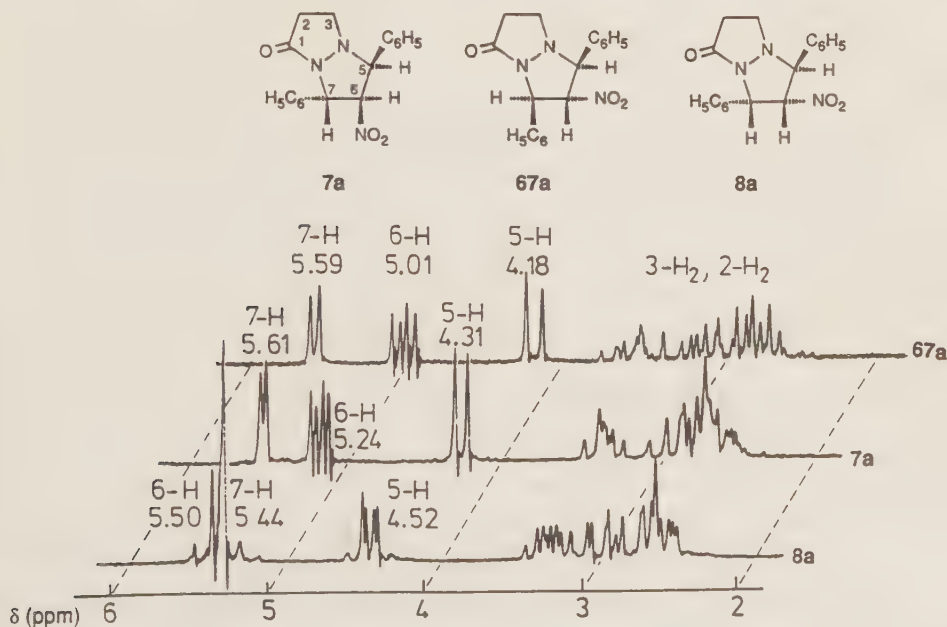


Abb.14 ¹H NMR - Teilspektren der Cycloaddukte **7a**, **8a** und **67a** in CDCl₃ (80 MHz)

Die Teilspektren der Ringprotonen (5 - H, 6 - H und 7 - H) von **7a**, **8a** und **67a** finden sich in Abb.14 vergrößert; von **67a** wird in Kap.5.3.2 die Rede sein. Das

Teilspektrum von **7a** ist nach erster Ordnung auswertbar; dagegen war das Spektrum von **8a** erst nach iterativer Computersimulation mit LAME ⁵⁴⁾ lösbar (Abb.15). Die Abweichungen der δ - und J-Werte von der guten Analyse seitens der Berliner Autoren ³²⁾ sind nicht groß.

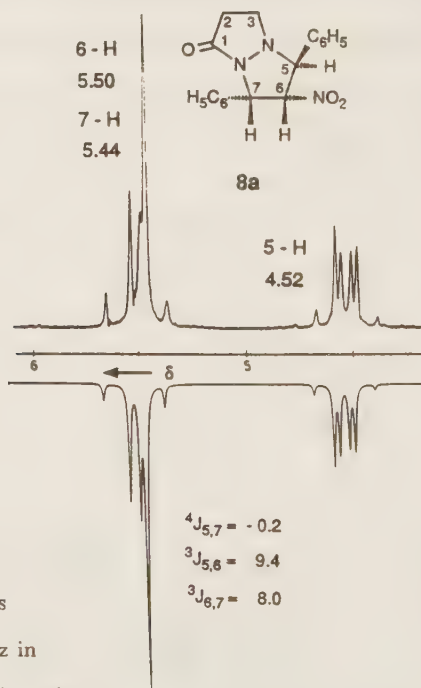


Abb.15 ${}^1\text{H}$ NMR - Teilspektrum des
cis - Addukts **8a** bei 80 MHz in
 CDCl_3 ; unten Simulation mit LAME

Kleine Mengen **8a** neben **7a** sind nicht mehr durch Integration der ${}^1\text{H}$ NMR - Signale zu bestimmen. Um die Grenze festzulegen, wurden in künstlichen Mischungen von **7a** und **8a** in CDCl_3 die Summe der Integrale der 5 - H von **7a** + **8a** mit 100 gleichgesetzt und die Fläche von **8a** in Prozent ausgedrückt (Tab.16). Entsprechend verfuhr man mit den Integralflächen von 6 - H + 7 - H.

Die Integration der 6 - H + 7 - H ist empfindlicher und genauer als die der 5 - H; dies umso mehr, als die 5 - H_2 - Signale des 1,3 - Dipols **5a** (τ : δ 4.52) die 5 - H - Signale der Cycloaddukte **7a** und **8a** überlagern. Man kann ohne Entfernung von **5a** das

Isomerenverhältnis bestimmen.

Tab.16 % **8a** in künstlichen Gemischen von **7a** + **8a** zur Festlegung der ^1H NMR – Nachweisgrenze; Einwaagen ca. 100 mg/ml CDCl_3

% 8a in Einwaage	% Flächenanteil 8a	
	aus 5 – H	aus 6 – H + 7 – H
10.2	8.9	10.8
5.4	6.9	5.4
3.2	a)	3.5
1.2	b)	a)

a) sichtbar, nicht mehr integrierbar; b) nicht mehr sichtbar

Bei großen **8a** – Anteilen muß berücksichtigt werden, daß die kleinen Signale seines 6 – und 7 – H – Teilspektrums vom 6 – und 7 – H – Signal des Isomeren **7a** teilüberlagert werden. Im Versuchsteil wird eine rechnerische Korrektur beschrieben und Tab.17 zeigt deren Erfolg.

Tab.17 Prozent **8a** in künstlichen Gemischen von **7a** + **8a**, ermittelt aus den Flächen der (6 – H + 7 – H) – Signale mit und ohne Satellitenkorrektur.

Einwaage	unkorrigiert	korrigiert
30	28.5	31.3
40	37.6	41.2
60	55.6	61.0

Bei der Nacharbeitung der Versuche von DORN und Mitarbeitern ³²⁾ wurden Methylenchlorid, aber auch Chloroform und Acetonitril als Lösungsmittel eingesetzt. Außer dem von DORN verwendeten 1:1 – Verhältnis setzte ich auch 10 mol% Überschuß an 1,3 – Dipol oder Dipolarophil ein. Die Versuche wurden bei 20°, 40°C oder 60°C durchgeführt; die Reaktionszeit in Tab.18 ist die Zeit bis zur Aufarbeitung.

Tab.18 1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on und trans - β - Nitrostyrol; isolierte Gesamtausbeuten an trans - plus cis - Addukt (**7a**, **8a**) sowie Aufteilung mit ^1H NMR - Analyse



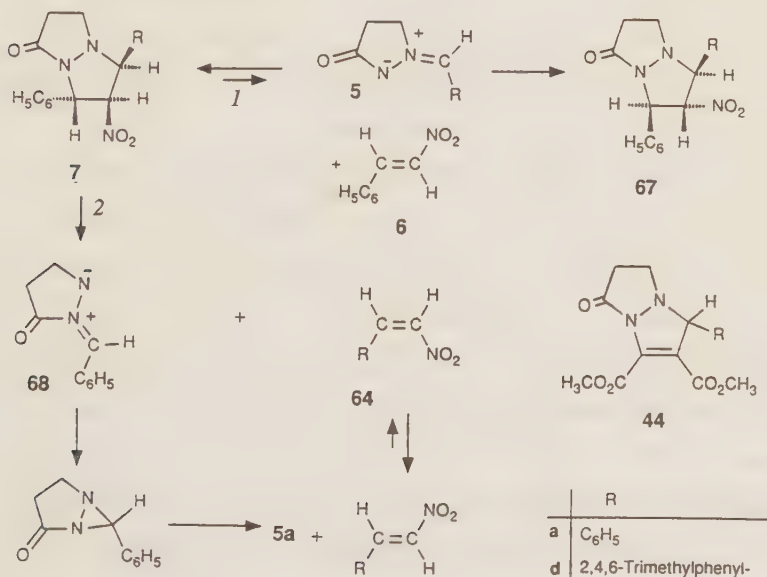
Nr.	5a mmol	6 mmol	ml	$^{\circ}\text{C}$	d	7a %trans	8a %cis
1	0.50	0.50	1.0 CHCl_3	60	4	89	< 3
2	0.55	0.50	1.0 CHCl_3	60	4	81	6
3	0.50	0.55	1.0 CHCl_3	40	3	78	< 1.2
4	62.0	62.0	112 CH_2Cl_2	60	3	89	< 3
5	60.0	66.0	18 CH_2Cl_2	20	10	92	< 1.2
6	1.70	1.87	5 CH_3CN	20	6	73	< 1.2

Die Mengenangabe <3% bedeutet, daß die ^1H NMR - Signale des cis - Addukts im Gemisch nicht mehr vernünftig integrierbar waren. 3% **8a** waren in künstlichen Mischungen die untere Grenze, aber noch 1.2% **8a** waren qualitativ nachweisbar. Bei meinen Versuchen fand ich das cis - Isomere in wechselnden Mengen, aber nie zu 15 - 30%, wie von DORN angegeben. Vor allem bei den Versuchen bei Raumtemperatur wurde kein cis - Isomer beobachtet.

Gesetzt den Fall, bei der Cycloaddition träte eine zwitterionische oder biradikalische Zwischenstufe auf. Das Verhältnis von Rotation zu Ringschluß sollte von Temperatur und Solvens abhängen, aber unter gleichen äußeren Bedingungen einen streng definierten Wert besitzen. Das Schwanken des cis - Gehalts von 15 - 30% bei DORN und zwischen 6 und <1.2% bei uns erscheint unvereinbar mit dem zweistufigen Mechanismus. Wir vermuteten, daß in der Nicht - Stereospezifität der Cycloaddition ein Artefakt vorlag.

5.3.2 Das dritte Isomer

Nach 18 - stündigem Erhitzen der Chloroform - Lösung von **7a** im Einschlußrohr auf 140°C isolierte ich bei der chromatographischen Aufarbeitung 18% kristallines **67a** (¹H NMR - Spektrum in Abb.14); dieses dritte Diastereomere wurde schon von DORN et al. in anderem Zusammenhang beschrieben (s. unten). Eine zunächst vermutete zweifache, basenkatalysierte Epimerisierung an C - 6 und C - 7 stellte sich bei näherer Untersuchung als unzutreffend heraus; Base war für die Isomerisierung nicht nötig. Bei 140°C fand Cycloreversion statt, d.h. Abspaltung von trans - β - Nitrostyrol aus **7a** mit nachfolgender Addition zum Diastereomeren **67a**.



A priori sind für **7a** zwei Zerfallswege denkbar. Zunächst bietet sich Weg **1** mit 1,3 - dipolarer Cycloreversion zu **5** + **6** und erneuter Cycloaddition über den zweiten möglichen Orientierungskomplex der Reaktanten unter Bildung von **67a** an. Der Frag-

mentierungsweg 2 wurde von DORN zur Klärung der Nichtstereospezifität diskutiert und als möglicher Reaktionsweg ausgeschlossen ³²). Bei den Umsetzungen von **5a** mit Dicyanfumarsäure – dimethylester (Kap.2.4) und mit Thionen (Kap.6) gibt es Folgen von Cycloadditionen und Cycloreversionen, bei denen Typ 2 möglich erscheint. Weg 2 bot daher eine überlegenswerte Alternative für die Bildung von **67a**. Aus **7a** würde der energetisch ungünstige 1,3 – Dipol **68** und cis – β – Nitrostyrol entstehen. Über ein Diaziridin lagert sich **68** zu **5a** um, das sich mit trans – Nitrostyrol, aus der Äquilibrierung hervorgehend, zu **67a** verbindet. Allerdings ist nicht erkennbar, was den Weg über **68** zu **5** attraktiv machen sollte.

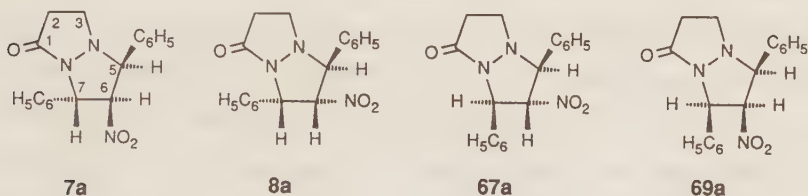
Das Experiment entschied denn auch zugunsten von Weg 1. Erwärmte man **7d**, das Additionsprodukt des 2,4,6 – Trimethylbenzylidenpyrazolidons (**5d**) an trans – β – Nitrostyrol, 16 h auf 160°C, zeigte das ¹H NMR – Spektrum ausschließlich **67d** und trans – β – Nitrostyrol (vgl. Kap.5.5). Wäre Weg 2 beschritten worden, sollte das trans – 2,4,6 – Trimethyl – β – nitrostyrol auftreten.

Die Bildung von Nitrostyrol deutet darauf hin, daß oberhalb 120°C **7a** unter Cycloreversion in **5a** und **6** zerfällt. Aus erneuter Anlagerung an **5a** kann **7a** oder **67a** hervorgehen. Offensichtlich ist **67a** das thermodynamisch stabilste Isomere, obwohl es über eine höhere Aktivierungsbarriere aus **5a** + **6** entsteht. Wenn im Verlauf der Isomerisierung **7a** $\rightarrow$ **67a** eine Cycloreversion zu **5a** + **6** stattfindet, sollte **5a** mit einem Dipolarophil, das reaktiver als Nitrostyrol ist, abgefangen werden. Nach 16 – stündigem Erhitzen von **7a** mit 2 Äquiv. ADME in CDCl₃ auf 160°C war im ¹H NMR – Spektrum kein **7a** mehr nachzuweisen. Man fand 61% trans – β – Nitrostyrol sowie statt des erwarteten **44a** dessen Oxidationsprodukt **50** zu 56% (vgl. Kap. 2.6). In einem zweiten Versuch erhitze man **67a** mit ADME 16 h auf 160°C und fand 93% des eingesetzten **67a** wieder. Eine Cycloreversion von **67a** war somit nicht nachweisbar im Einklang mit erhöhter thermodynamischer Stabilität.

16 – Stündiges Erhitzen von 0.60 M **7a** in Chloroform auf 160°C ließ **7a** völlig abreagieren. Man fand im ¹H NMR – Spektrum 44% **67a** und 54% trans – β –

Nitrostyrol, aber kein **8a**. Ein analoger Versuch, ausgehend von **67a**, zeigte nach 16 h unverändertes **67a**; **6**, **7a** oder **8a** waren nicht nachzuweisen. Das Molekülmodell lehrt, daß in der all-trans-Konfiguration **67a** die Substituenten optimal von einander entfernt sind, während es in **7a** bzw. **8a** cis-Wechselwirkungen raumerfüllender Gruppen gibt.

Was macht uns der Struktur **67a** sicher? Warum nicht **69a** oder ein Regioisomeres? Wenden wir uns den NMR-Spektren zu.



Tab.19 δ_{H} - und J - Werte von **7a**, **8a** und **67a** (CDCl_3 ; 80 MHz)

	7 - H	6 - H	5 - H	$J_{6,7}$	$J_{5,6}$	$J_{5,7}$
7a	5.61	5.24	4.31	3.0	6.5	0.0
8a	5.44	5.50	4.52	9.4	8.0	-0.2
67a	5.59	5.01	4.18	4.7	7.8	0.0

Gegen die Entstehung eines Regioisomeren spricht $\delta(7\text{-H})$, das durch den gemeinsamen Entschirmungseffekt von Nitro- und Amidgruppe stark vergrößert sein sollte. Mit δ 5.59 liegt $\delta(7\text{-H})$ zwischen denen von **7a** und **8a** (Tab.19).

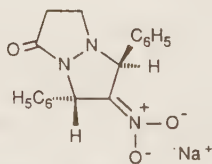
Da **7a** und **8a** schon von DORN et al. ³²⁾ gesichert wurden, bleibt die Entscheidung zu treffen zwischen **67a** und **69a**. In der Pyrazolin- und Isoxazolinreihe entschirmt eine Phenylgruppe das trans-vicinales Ringproton um 0.5 ppm, ein cis-vicinales dagegen nur um 0.1 ppm ⁵⁵⁾. Zwei trans-vic-Phenylgruppen sollten das 6-Proton von **69a** bei tiefstem Feld erscheinen lassen. Umgekehrt erwartet man für **67a** (2 cis-vic- C_6H_5) das 6-H zu hohem Feld verschoben. Tatsächlich absorbiert das 6-H des dritten Isomeren um 0.5 ppm höher als das von **8a** bzw. 0.2 ppm höher als das von

7a. Die Kopplungskonstanten bieten keine sichere Entscheidungshilfe (Tab.19).

Die 5,7 - ständigen Phenylreste in **67a** erhöhen die sterische Mesomeriehemmung der Lactamgruppe; $\delta(^{13}\text{C})$ des Carbonyls liegt in **67a** bei 175.6, in **7a** dagegen bei 164.9 und in **8a** bei 165.3 (CDCl_3). Ähnlich wie in Kap.2.1 für die Acrylester - Addukte diskutiert, rücken die Signale für C - 2 und C - 3 in **67a** um 7 bzw. 5 ppm zu höherem Feld, verglichen mit **7a** und **8a**. Die infraroten Carbonylschwingungen (CHCl_3) stützen den Schluß auf stärkere Torsion der Amidgruppe in **67a**: 1705 cm^{-1} , verglichen mit 1685 cm^{-1} für **7a** und **8a**.

DORN et al. stellten **67a** ⁶⁷⁾ auf andere Weise her. Bei der Umsetzung von **5a** mit Nitromethan entstanden in 10% Gesamtausbeute die Cycloaddukte **7a**, **8a** und **67a**. Auf den Mechanismus dieser "Cycloaddition ohne Dipolarophil" werde ich in Kap.5.3.4 eingehen. Später entdeckte DORN **67a** auch im Reaktionsgemisch der Umsetzung von **5a** mit trans - β - Nitrostyrol als Nebenprodukt ($<1\%$) ⁶⁷⁾.

5.3.3 Basenkatalysierte Epimerisierung der Cycloaddukte



63

DORN und Mitarbeiter ³²⁾ beschrieben Versuche mit dem Natriumsalz **63**: Setzte man der 0.2 M **63** in Wasser schnell eine äquimolare Menge 0.5 N HCl zu, wurde nach Aufarbeitung nur **7a** im ^1H NMR - Spektrum nachgewiesen. Gab man dagegen die Säure langsam zu, fand man im ausgefallenen Produkt neben **7a** einige Prozent **8a**. DORN vermutete im letzteren Fall die teilweise Einstellung des Tautomerie - Gleichgewichts zwischen **7a** und **8a** über die aci - Nitro - Verbindung. Möglicherweise lieferte die kinetische Protonierung mit großem Vorzug trans - **7a**, während bei langsamem

Säurezusatz die Cycloaddukte und ihr Anion **63** in mehrfache Protonenübertragung eintreten und das System sich dem Gleichgewicht von **7a** und **8a** nähert.

Wir bemühten uns, ^1H NMR – reines trans – Addukt **7a** durch Säure – oder Basen – Einwirkung zu isomerisieren. Versetzte man **7a** in CDCl_3 mit etwas Trifluoressigsäure, war nach 18 Tagen bei Raumtemperatur keine Veränderung des ^1H NMR – Spektrums nachweisbar.

Mit Base als Katalysator fand dagegen rasche Isomerisierung statt. Vorversuche mit **7a** und 10 mol% Kalium – tert – butanolat in 1,4 – Dioxan oder Methanol bei Raumtemperatur bzw. bei 40°C zeigten nach 3 Tagen 32% bzw. 34% Isomerisierungsprodukt **8a**.

Für 0.628 M **7a** und 15 mol% 1,4 – Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) in CDCl_3 bei 34°C erreichte man schon nach 11 min 36% cis – Anteil, ein Wert, der in weiteren zwei Tagen konstant blieb. Es hatte sich ein 64:36 – Gleichgewicht von **7a** und **8a** eingestellt.

Die basenkatalysierte Isomerisierung $\mathbf{7a} \rightleftharpoons \mathbf{8a}$ wurde im Geschwindigkeitsablauf von beiden Seiten aus ^1H NMR – spektroskopisch verfolgt; als Katalysator diente DABCO in CDCl_3 . Da sowohl Produkt als auch Edukt erfaßt wurden, verzichtete man auf einen Standard. Für die Auswertung der kinetischen Messungen wurde eine Reaktion pseudoerster Ordnung vorausgesetzt, da die Konzentration des Katalysators DABCO konstant bleibt. Nach Zugabe des Katalysators zu den reinen Isomeren **7a** bzw. **8a** näherte sich das System gemäß Gl.(6) ⁶⁸⁾ dem Gleichgewicht.

$$(k_{1\psi} + k'_{1\psi}) t = \ln \frac{A_o - A_e}{A - A_e} \quad (6)$$

Dabei seien $k_{1\psi}$ und $k'_{1\psi}$ die Geschwindigkeitskonstanten für Hin – und Rückreaktion, von **7a** aus gesehen. Um die Einzelkonstanten zu bestimmen, bedarf es eines Vorschaltglieds gemäß Gl.(7) Eine entsprechende Gleichung gilt für $k'_{1\psi}$, wenn man vom zweiten Gleichgewichtspartner ausgeht.

$$k_1 \psi^t = \frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e} \quad (7)$$

Die Isomerisierung wurde für ^1H NMR – reines **8a** bei 0°C mit zwei und für **7a** mit drei verschiedenen Katalysator – Konzentrationen durchgeführt. Abb.16 und 17 bieten die Daten für die 0°C – Messungen; Abb.18 für solche bei 34°C . Die Gleichgewichtskonzentration A_e geht gemäß Gl.(6) stark in jeden Einzelwert ein. Ich begnügte mich nicht mit der Messung des erreichten Gleichgewichts. Der beste A_e – Wert ist derjenige, der für die Gesamtheit der 0°C – Versuche die lineare Beziehung der Gl.(6) bis zu hohem Umsatz erfüllt; er betrug bei 0°C 33.5% und bei 34°C 35.2% **8a**. Es ist eindrucksvoll, daß bei 34°C schon 0.9 mM DABCO (0.4 mol% in CDCl_3) ausreichen, um mit einer Halbreaktionszeit von 3.1 Stunden das Gleichgewicht einzustellen. Die Prozentzahlen in Abb.16 – 18 beziehen sich nicht auf den Gehalt an **7a/8a**, sondern auf $A_e = 100\%$; sie geben also die Annäherung an das Gleichgewicht wieder.

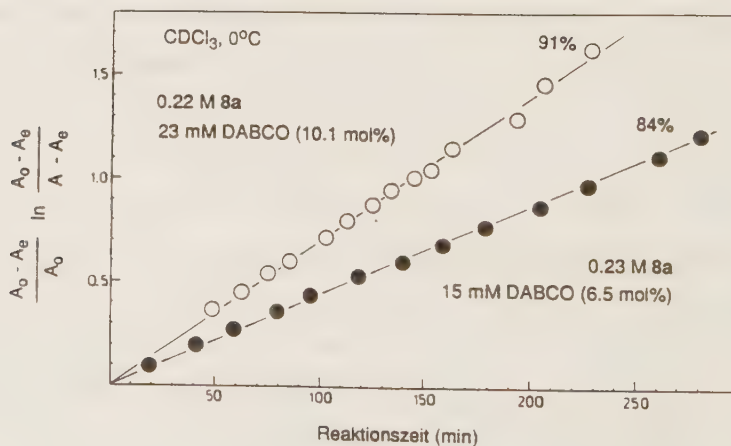


Abb.16 Kinetik der Isomerisierung von **8a** bei 0°C in CDCl_3

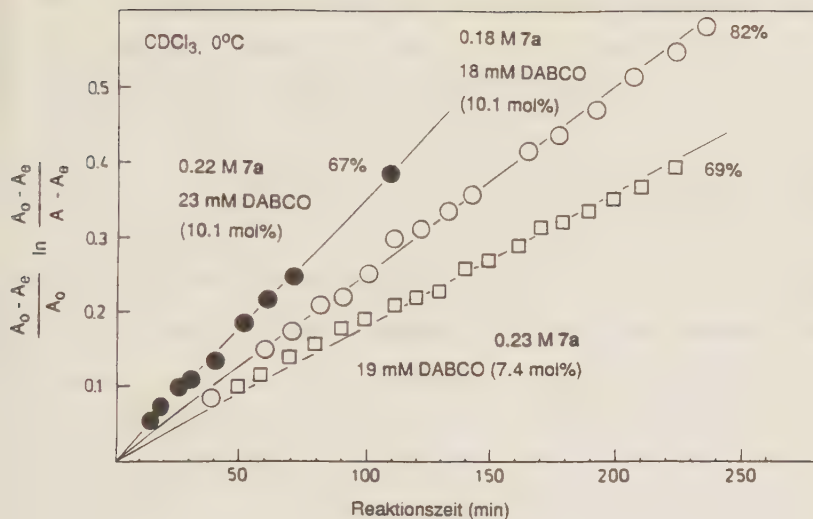


Abb.17 Kinetik der Isomerisierung von 7a bei 0°C in CDCl₃

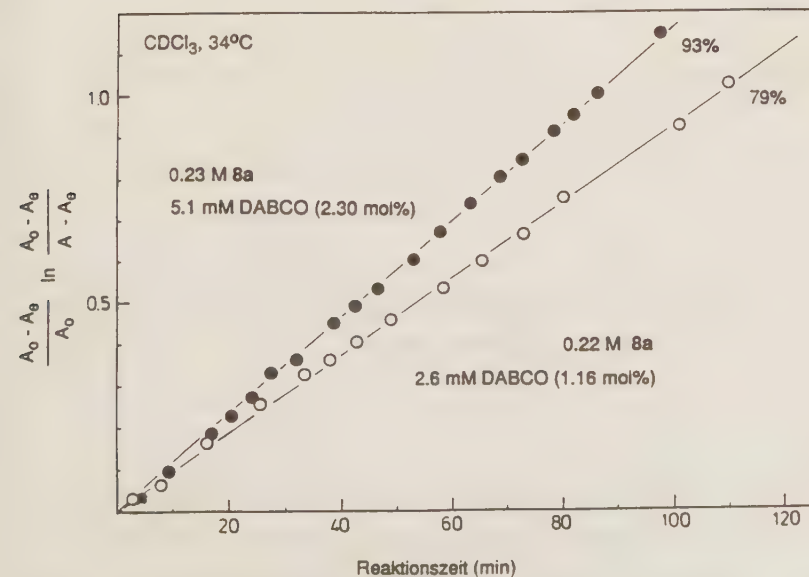


Abb.18 Kinetik der Isomerisierung von 8a bei 34°C in CDCl₃

Die aus den Geradensteigungen nach Gl.(7) ermittelten Geschwindigkeitskonstanten $k_{1\psi}$ bzw. $k'_{1\psi}$ sind Relativwerte, die noch die molare Konzentration des Katalysators enthalten. Division durch die DABCO-Konzentration ergibt die nunmehr konzentrations-unabhängigen Konstanten zweiter Ordnung, k_2 bzw. k'_2 . Deren Übereinstimmung (Tab.20) ist leidlich. Die Integration von NMR-Signalflächen ist nicht nur wenig präzise, sondern enthält auch systematische Fehler. Eine größere Genauigkeit der kinetischen Daten war aber hier nicht vonnöten. Abb.19 illustriert Annäherung an das Gleichgewicht von beiden Seiten wobei die Meßpunkte auf den für $10^4 (k_{1\psi} + k'_{1\psi}) = 1.75 \text{ s}^{-1}$ berechneten Kurvenzügen liegen.

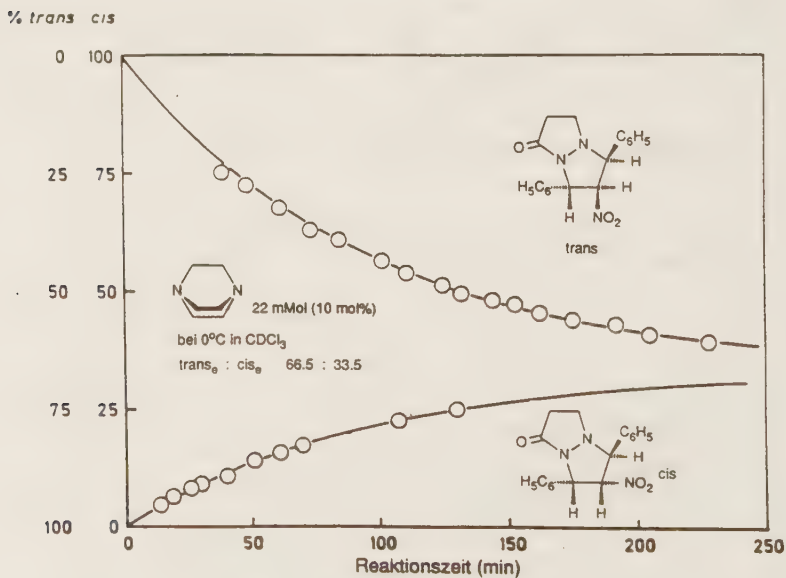


Abb.19 Kinetik der Isomerisierung von **7a** bzw. **8a** bei 0°C

Da die pK-Werte der Addukte **7a/8a** und des Triethylendiamins in Chloroform nicht bekannt sind, kann nicht entschieden werden, wie weit das Adduktanion **63** und das tert. Diamin an der Deprotonierung beteiligt sind. Ebenso erübrigt es sich, auf die Ionenpaar-Problematik mit Reprotonierung von **63** unter Retention einzugehen. Es handelt

sich bei k_2 und k_2' um Bruttokonstanten.

Tab.20 ^1H NMR – spektroskopische Geschwindigkeitsmessung der Isomerisierung der Cycloaddukte **7a** bzw. **8a** in CDCl_3

	8a	8a	7a	7a	7a	8a	8a	8a
mM Cycloaddukt	225	216	227	175	216	228	223	228
mM DABCO	14.9	22.5	18.7	19.7	22.5	0.887	2.57	5.13
und mol%	6.5	10.1	7.4	11.0	10.1	0.39	1.16	2.30
Temp. °C	0	0	0	0	0	34	34	34
% 8a im Gleichgew.	33.2	33.5	33.5	33.5	33.5	34.8	35.2	35.2
$10^{-5} k_{\psi} \text{ s}^{-1}$	7.08	11.8	2.97	4.13	5.89	6.15	15.4	29.2
$10^{-3} k_2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	4.75	5.24	1.59	2.10	2.62	69.3	59.8	57.0
Mittelwert k_2	$5.00 \cdot 10^{-3}$		$2.16 \cdot 10^{-3}$			$6.20 \cdot 10^{-2}$		
Stand.abw.	$3.46 \cdot 10^{-4}$		$5.24 \cdot 10^{-4}$			$6.48 \cdot 10^{-3}$		

Der höchste Anteil an cis-Addukt, den DORN et al. als nicht-stereospezifischen Anteil der Cycloaddition beschrieben, betrug 30%, war also der Gleichgewichtskonzentration nahe. Wo kam es zur Äquilibration?

Die Berliner Autoren ³²⁾ entfernten Reste des polaren Azomethin-imins bei der Aufarbeitung der Cycloadditionsversuche durch Chromatographie an Kieselgel. Als ich 0.257 M **7a** in Chloroform eine mit basischen Aluminiumoxid (Akt.-Stufe I) gefüllte kleine Säule passieren ließ und anschließend spektroskopierte, wurde ein cis-Anteil von 8% gemessen. Im analogen Versuch mit Kieselgel (Woelm 100-200; Akt.-Stufe I) wurde kein **8a** nachgewiesen.

Gute Vergleichswerte für die Isomerisierungs-Katalyse durch Adsorbentien vermittelten verlängerte Kontaktzeiten und HPLC als empfindlichere Analysenmethode. Man rührte **7a** in CHCl_3 mit einer definierten Menge Adsorbens und zog Analysenproben in bestimmten Zeitabständen (s.Kap.12.2.3 und 12.2.5). Zorbax-Sil und Zorbax-CN bewirkten als einzige der untersuchten Adsorbentien auch nach 120 min Kontaktzeit

keine Isomerisierung (Abb.20). Diese von der Firma DuPont de Nemours als "sauer" bezeichneten, sehr feinteiligen Kieselgele waren das Füllmaterial der verwendeten HPLC - Säulen. Mit bas. Aluminiumoxid (Akt. - Stufe I) näherte sich das System nach 100 min der Gleichgewichts - Konzentration von ca. 35% **8a**. Aber auch mit den Kieselgelen Woelm 100 - 200 Akt.I und Akt.III sowie mit dem von DORN verwendeten Kieselgel Merck 40 erzielte man bei längerer Kontaktzeit kräftige Isomerisierung. Hier mag eine der Ursachen für die vermeintliche Nichtstereospezifität der Cycloaddition liegen.

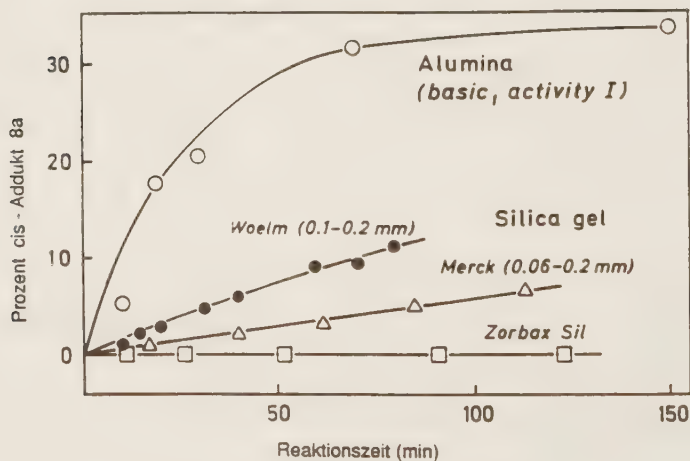
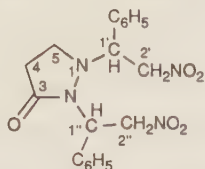


Abb.20 Isomerisierung von 5 ml 93 mM **7a** in CDCl_3 mit 200 mg Adsorbens

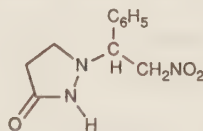
Bis jetzt war von Katalysatoren die Rede, die im Anschluß an die Cycloaddition die Isomerisierung **7a** $\rightarrow$ **8a** auslösen. Schon während der Cycloaddition von **5a** an trans - β - Nitrostyrol könnte **5a** oder sein Hydrolyseprodukt Pyrazolid - 3 - on als basische Katalysatoren **7a** zu **8a** isomerisieren. Es ist bekannt, daß 1 - Benzyliden - pyrazolid - 3 - on, wenn nicht sorgfältig gereinigt^{48,67)}, etwas Pyrazolid - 3 - on enthält.

In HPLC - Experimenten stellte sich heraus, daß **5a** in THF in 18 h bei Raumtemperatur keine nachweisbare Katalyse ausübt. Dagegen führten 10 mol% Pyrazolid -

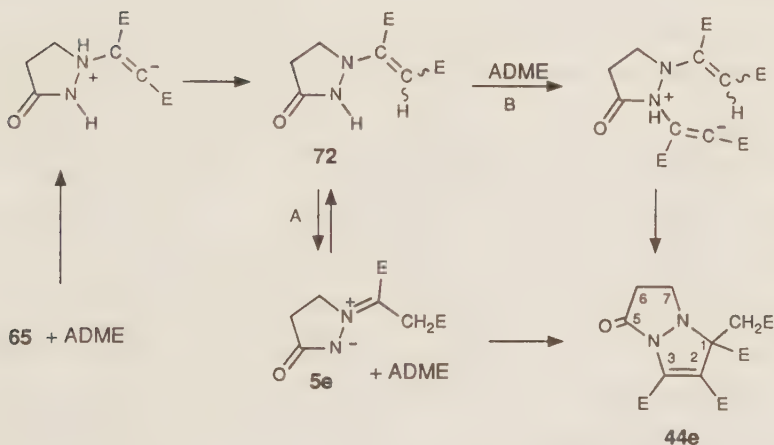
3-on in 0.18 M **8a** in Chloroform nach 4 Tagen bei 80°C zu einer geringen Menge trans-Addukt; nach 7 Tagen bei 80°C wurden 17% **7a** gemessen. Im Blindversuch ohne Pyrazolid-3-on war auch nach 7 Tagen kein trans-Addukt sichtbar.



70



71

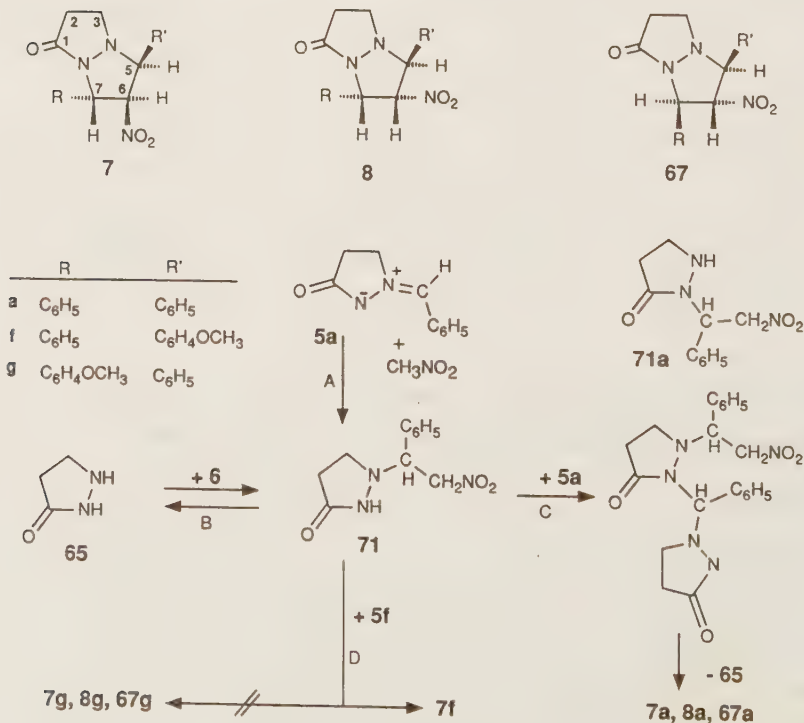


Tab.18 bietet einen Stereospezifitäts-Test in Acetonitril als Lösungsmittel. In Acetonitril, frisch von Calciumhydrid abdestilliert, stellte sich das cis,trans-Gleichgewicht der Cycloaddukte in 30 min bis zu wenigen Stunden ein. Basische Verunreinigungen ⁶⁹⁾ können für die Katalyse verantwortlich sein. Bei Verwendung von Acetonitril (Merck, zur Rückstandsanalyse) wurde erst nach 20 h eine beginnende Isomerisierung **7a** → **8a** ¹H NMR-sichtbar. Die durch "normales" Acetonitril, über Calciumhydrid gekocht, ausgelöste Isomerisierung **8a** → **7a** ließ sich durch 2 Moläquiv. trans-β-Nitrostyrol unterdrücken. Auch nach 6 Tagen bei Raumtemperatur war kein **7a** nachweisbar (Tab.18), während ein Versuch ohne Nitrostyrol nach 3 Tagen einen **7a**-Anteil von

36% zeigte. α, β -Ungesättigte Nitroverbindungen sind exzellente Michael-Akzeptoren; nukleophile Additionen an β -Nitrostyrole sind bekannt^{70,71}). In unserem Fall scheint **6** eine Schutzwirkung in Acetonitril auszuüben. Auch Pyrazolid-3-on, umgesetzt mit 2 Äquiv. trans-Nitrostyrol, wurde addiert; ich isolierte 3% **70** und 17% **71**⁶⁷).

Mit 2 Äquiv. ADME bildete Pyrazolid-3-on in 59proz. Ausbeute **44c**. Der erste Schritt ist wohl die nukleophile Addition des Pyrazolid-3-ons an ADME. Das Monoaddukt **72** könnte mit dem 1,3-Dipol **5e** im Gleichgewicht stehen, wobei **5e** ein zweites Molekül ADME zu **44c** aufnimmt (Weg A). Als Alternative ist Reaktionsweg B überlegenswert.

5.3.4 Ursachen der angeblichen Nicht-Stereospezifität



A priori wäre eine Verunreinigung des eingesetzten trans- β -Nitrostyrols (**6**) mit

dem cis - Isomeren **64** eine naheliegende Ursache für das Auftreten des cis - Addukts **8a**. Stereospezifische Cycloaddition von **5a** an **64** würde Nicht - Stereospezifität vortäuschen. Aber Umkristallisation aus Ethanol läßt das flüssige cis - Isomere in der Mutterlauge und liefert reines **6** (>99.994 mit HPLC - Kontrolle). Die Versuche von Kap.5.2 lehrten, daß **64** in Gegenwart von **5a** zu **6** isomerisiert wird. So scheidet ein Reaktionsweg aus, den wir bei der Umsetzung von **5a** mit Dicyanfumarsäure - dimethylester (Kap.2.4) gefunden haben; auch DORN ³²⁾ hat diesen Weg verworfen.

DORN diskutierte eine weitere Möglichkeit ^{67,72)}. Pyrazolid - 3 - on, das als Verunreinigung des Azomethin - imins **5a** bekannt ist, greift direkt in das Reaktionsgeschehen ein. Nach DORN addiert Pyrazolid - 3 - on das trans - β - Nitrostyrol zum 1 - substituierten Pyrazolidon **71** (Weg B), das sich langsam in das thermodynamisch stabilere 2 - substituierte Pyrazolid - 3 - on **71a** umlagert. **71** oder **71a** soll "mannichartig" ein Molekül **5a** addieren. Unter Abspaltung von Pyrazolid - 3 - on (**65**) und Ringschluß könnte nach DORN das cis - Addukt **8a** entstehen (Weg C). Eine Bestätigung sah der Berliner Autor in der "Cycloaddition ohne Dipolarophil": Das aus Pyrazolidon und trans - β - Nitrostyrol erhaltene **71** reagierte mit dem 1,3 - Dipol **5a** unter Bildung von 30% der drei Nitrostyrol - Addukte **7a**, **8a**, **67a** ⁷²⁾.

DORN selbst widerlegte diesem Mechanismus ⁶⁷⁾. p - Methoxybenzyliden - pyrazolid - 3 - on (**5f**) gab nicht, wie erwartet (Weg D), die Cycloaddukte **7g**, **8g**, **67g** mit der p - Methoxyphenylgruppe in der 7 - Stellung, sondern **7f**, das normale 1,3 - dipolare Cycloaddukt von 1 - p - Methoxybenzylidenpyrazolid - 3 - on an trans - β - Nitrostyrol. Letzteres muß durch die Rückspaltung $71 \rightarrow 65 + 6$, also Weg B, entstehen.

Des weiteren beschrieb DORN ⁷²⁾ die Bildung der Cycloaddukte **7a**, **8a**, **67a**, ausgehend von 1,3 - Dipol **5a**, mit Nitromethan in einer Gesamtausbeute von 10% (Weg A, C). Bei der Nacharbeitung dieser Versuche erhielt ich nur dann **7a** und **8a** aus **5a** und Nitromethan, wenn Wasser zugegen war (Ausbeute 21%; **7a:8a** = 73:27). Vermutlich bildet sich β - Nitrostyrol aus Benzaldehyd, dem Hydrolyseprodukt von **5a**, und Nitromethan; β - Nitrostyrol reagiert mit **5a** zu **7a** weiter. **8a** wurde nachträglich durch

Epimerisierung an C - 6 gebildet. Das ^1H NMR - Spektrum bot keinen Hinweis auf die Entstehung von **67a**.

Wie die Versuche in Kap.5.3.3 lehrten, war nicht zu erwarten, daß bei Anwesenheit von Pyrazolid - 3 - on **während** der Cycloaddition **8a** auftrat. Beim Experiment war auch nach 5 d kein cis - **8a** im ^1H NMR - Spektrum nachzuweisen. Pyrazolid - 3 - on konnte also nicht für die von DORN gefundenen hohen Anteile des nicht - stereospezifischen Produkts verantwortlich sein.

Bei unseren Vorversuchen (Kap.5.3.1) waren wir bereits an die NMR - Nachweisgrenze von 1.2% gestoßen. Zur Bestimmung der Stereospezifität der Cycloaddition war eine empfindlichere Analysenmethode vonnöten. Hochdruck - Flüssigkeitschromatographie an Zorbax - Sil, einem sauren Silicagel, war die Methode der Wahl.

Trotz säuregespülter Glasgeräte und reiner Materialien wurden bei Cycloadditionsversuchen bescheidene Anteile des cis - Isomeren **8a** von < 0.2% gefunden. Zusatz von wenig Trifluoressigsäure zu THF/Cyclohexan (ca. 1:1), in dem das Cycloaddukt nach Abdampfen des CH_2Cl_2 aufgenommen wurde, begrenzte den Anteil des cis - Isomeren **8a** auf 0.1%. Diese Verringerung von **8a** im Reaktionsgemisch durch Säurezusatz bei der Aufarbeitung wies auf eine der Cycloaddition **nachfolgende** Isomerisierung. Wo können basische Katalysatoren eingeschleppt werden? Zum einen mit dem HPLC - Lösungsmittel THF, das basische Verunreinigungen enthalten kann ^{73a}). Zum andern wäre Isomerisierung beim Kontakt von **7a** mit dem Vorsäulenmaterial (Perisorb A/Fa. Merck) denkbar. Wenn Verunreinigungen in THF für die Isomerisierung **7a** $\rightleftharpoons$ **8a** verantwortlich sind, würde eine Lösung von **7a** im Zeitverlauf vermehrt **8a** - Anteile aufweisen. Zwei Auftragungen der gleichen **7a** - Lösung in THF/Cyclohexan auf die HPL - Trennsäule im 24 - Stunden - Abstand zeigte keine erkennbare Isomerisierung.

Bei Zugabe von Perisorb A, dem Vorsäulenmaterial, stieg der **8a** - Anteil in 14 Stunden von 0.16% auf 0.32%. Das Vorsäulenmaterial scheint somit für die gefundenen **8a** - Anteile zumindest mitverantwortlich zu sein. Für die weiteren Versuche wurde eine neue Vorsäule mit Zorbax - Sil benutzt.

HPLC – Teste unter optimalen Bedingungen

Die 18 mM Lösung meines reinsten **7a** – Präparates in THF/Cyclohexan (1:1) brachte ich auf die HPLC – Trennsäule auf. Das **7a** – Signal wurde mit geringster (Verstärkung 2.0), der Bereich des **8a** – Peak mit höchster Empfindlichkeit des UV – Detektors (Verstärkung 0.005) aufgezeichnet. Ein **8a** – Signal (Abb.21) war nicht mit Sicherheit auszu-schließen, da es sich nicht eindeutig vom Rauschen abhob.

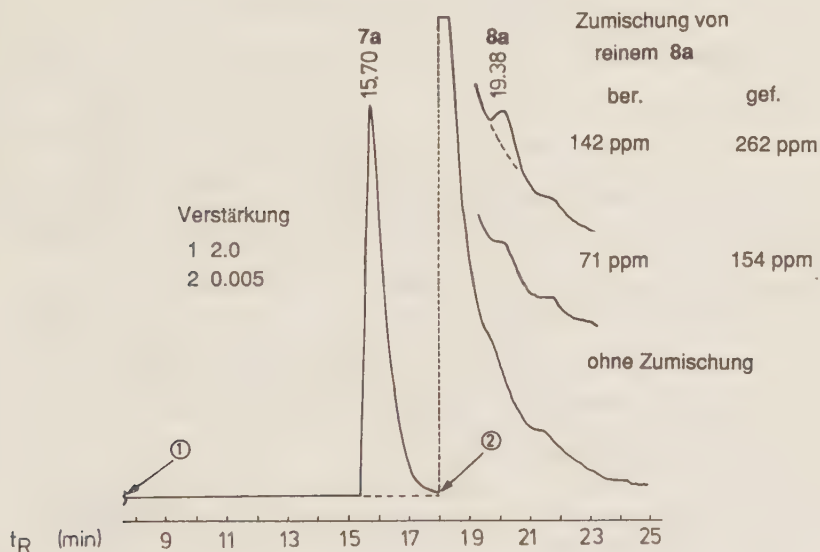


Abb.21 HPL – Chromatogramm von reinem **7a** mit 71 und 142 ppm Zumischung **8a**

Abb.21 zeigt auch die Spektren künstlicher Gemische zur Festlegung der Nachweisgrenze. Eine Beimengung von 140 ppm **8a**, bezogen auf den **7a** – Gehalt, erzeugt im HPL – Chromatogramm einen **8a** – Peak, dessen planimetrische Auswertung, wie in Abb.21 gezeigt, auf 260 ppm wies. Auch der Zusatz von 71 ppm erzeugte noch einen sichtbaren Peak, dessen Integration einen annähernd doppelt so großen Wert ergab. Der Fehler geht wohl vornehmlich darauf zurück, daß das "Reinst – Chromatogramm" von **7a** immer noch etwas **8a** enthält; das winzige **8a** – Signal war nicht mehr integrierbar.

5.4 Neue Versuche zur Stereospezifität

Zur Umsatzbestimmung der folgenden Stereospezifitäts - Versuche wurde ein interner Standard benötigt, der sich erstens nicht zu stark im Extinktionskoeffizienten von **7a** und **8a** unterscheidet und zweitens einen geeigneten R_f -Wert besitzt. Das "dritte Isomere" **67a** erwies sich als geeignet; das HPL - Chromatogramm in Cyclohexan/THF (1:1) zeigte Isomerenfreiheit an. Der Extinktionskoeffizient bei 254 nm war um den Faktor 1.29 geringer als der von **7a** und **8a**, die sich nicht unterschieden.

Die bei Raumtemperatur in Methylenchlorid durchgeführten 1,3 - dipolaren Cycloadditionen wurden nach Teilumsatz der HPLC - Analyse unterworfen (Tab.21; Kap.12.2.9). Die gemessenen Werte für die Stereospezifität stoßen an die Nachweisgrenze der Analysenmethode. Man benutzte den Verstärker des UV - Detektors über den Gesamtbereich vom geringsten bis zum größten Wert. Die Löslichkeit des Produktgemisches im HPLC - Lösungsmittel wurde bis an die Grenze ausgenutzt.

Tab.21 Stereospezifitätsversuche in CH_2Cl_2 bei Raumtemp.; Reaktionsvolumen 2 ml;
8a - und **67a** - Anteile sind aus 3 Auftragungen gemittelt und auf **7a**
bezogen; Nachweisgrenze von **8a**: 71 ppm

Vers.	mM 5a	mM 6	Zeit (h)	% Umsatz	ppm 8a	% 67a	% Stereospez.
1	231	700	3.2	18	<71	0.45	>99.993
2	204	685	6.2	27	<71	0.53	>99.993
3	240	705	10.2	39	<71	0.93	>99.993

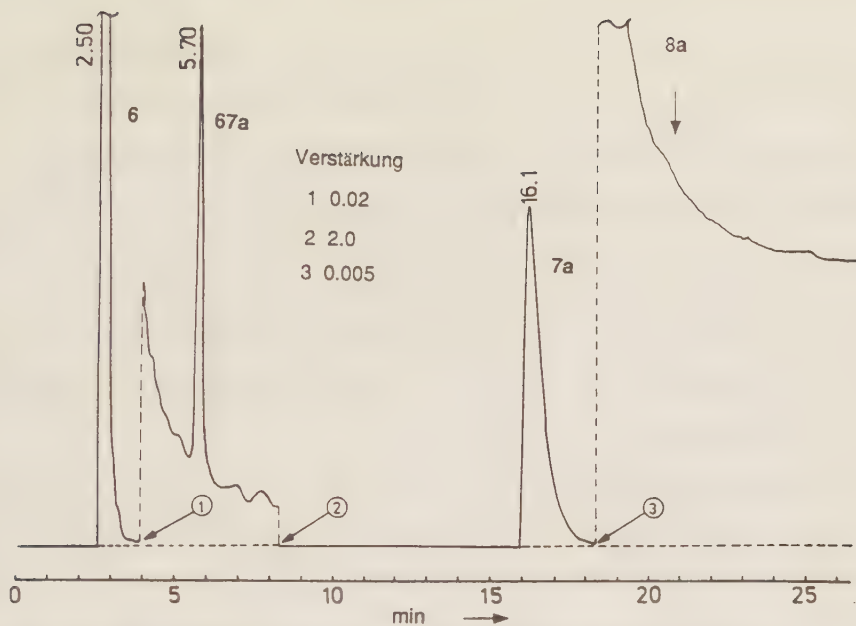


Abb.22 HPL – Chromatogramm eines Stereospezifitätsversuchs nach 6.2 h Reaktionszeit (Versuch 2, 3.Auftragung)

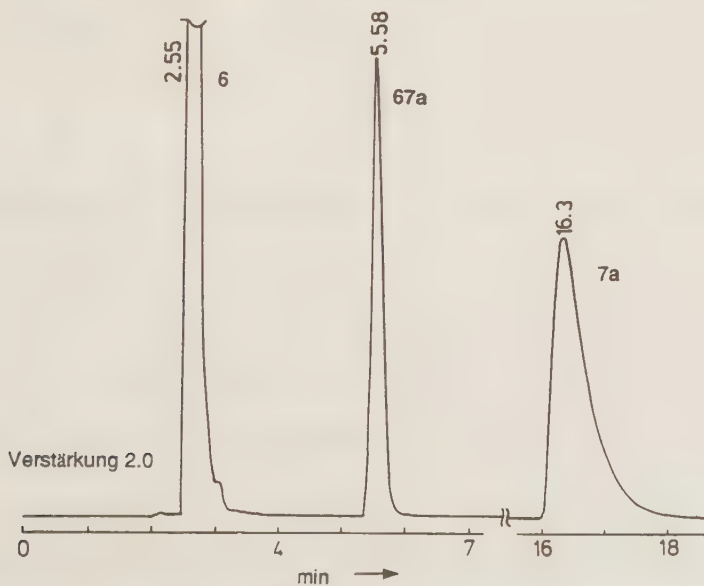
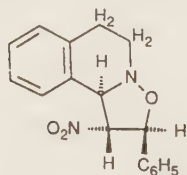


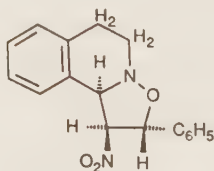
Abb.23 HPL – Chromatogramm zur Umsatzbestimmung mit **67a** als internem Standard (**Sta**) (Versuch 2, 3.Auftragung)

Das HPL-Chromatogramm der Abb.22 bezieht sich auf die Versuchsreihe der Tab.21, die die bestgelungene war. Die kleine Schulter, die dem **7a**-Signal aufsitzt, legte eine **8a**-Menge nahe, die etwa derjenigen entsprach, die mein Reinstpräparat von **7a** noch enthielt (Abb.21). Sicher ist das **8a**-Signal kleiner als das vom künstlichen Zusatz von 71 ppm ausgelöste (Abb.21). Die Retention im Dipolarophil war also besser als 99.993%. Im Rahmen eines hypothetischen zweistufigen Prozesses läßt sich das Produktverhältnis **7a:8a** dem Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten $k_{\text{cycl}}/k_{\text{rot}}$ der Zwischenstufe gleichsetzen. Es ergibt sich ein $k_{\text{cycl}}/k_{\text{rot}}$ von >14300 , entsprechend $\Delta\Delta G^\ddagger > 5.6 \text{ kcal/mol}$ ($T = 294 \text{ K}$, s.Kap.1.3).

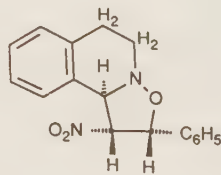
Die Umsatzbestimmungen erfolgten unter Vernachlässigung der bei der Cycloaddition entstandenen **67a**-Anteile ($<1\%$, Tab.21). Nach Zuwaage von **67a** als Standard wurde durch Flächenvergleich die Ausbeute an **7a** bestimmt (Abb.23).



73a



73b



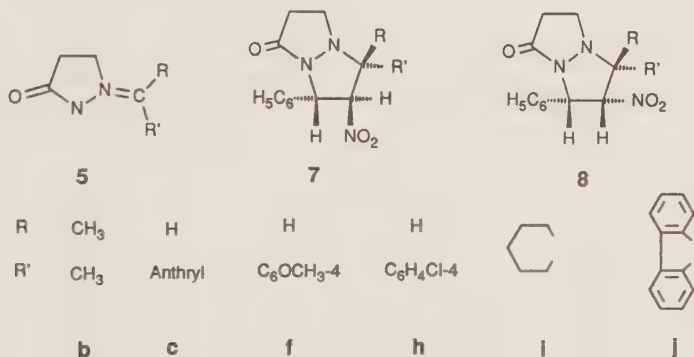
73c

BURDISSO, GAMBA, GANDOLFI und PEVARELLO ⁷⁴ bestimmten 1987 die Stereospezifität der Cycloaddition des 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxids, eines cyclischen Nitrons, an trans- β -Nitrostyrol zu $>99.87\%$ in Benzol bei 53°C . Unter diesen Bedingungen werden **73a:73b** $> 20:80$ kinetisch gebildet; die Reaktion ist reversibel und beim Gleichgewicht gilt **73a:73b** = 87:13. Durch Abfangen des Nitrons mit N-Methylmaleinimid wurde $t_{1/2}$ für die Cycloreversion gemessen: 16.2 Stunden für **73a**, 0.73 Stunden für **73b** und >6 Tage für **73c**. Nach 64 Stunden in Benzol bei 53°C ließ das **73a**, **73b**-System noch kein **73c** erkennen. Daraus wurde – etwas gewagt – obige Stereospezifität des Einzelakts im Cycloadditions-Reversions-System erschlossen. Interessanterweise tritt cis- β -Nitrostyrol mit dem cyclischen Nitron rascher als das

trans - Isomere zusammen.

5.5 Weitere Azomethin - imine der Pyrazolid - 3 - on Reihe

Vor kurzem berichtete DORN ⁶⁷⁾ über weitere Umsetzungen von β - Nitrostyrol mit Pyrazolid - 3 - on - azomethin - iminen (**5b**, **5f**, **5h** - **5j**), die stereospezifisch verlaufen, wenngleich ohne experimentelle Details. Es wird nicht klar, in welchem Umfang neben **7f**, **7h** das zweite erlaubte Isomere **67f**, **67h** entsteht; auch nicht, mit welcher Methode die Stereospezifität bestimmt wurde.

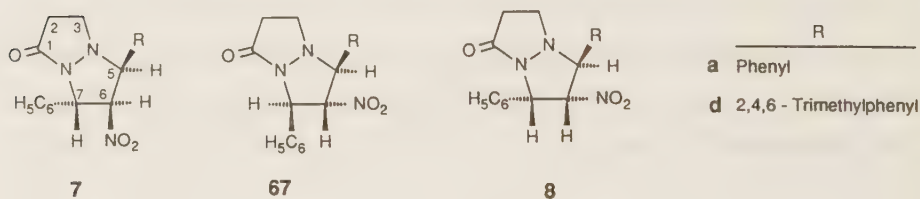


Bei der Umsetzung von 1 - Isopropylidenpyrazolid - 3 - on (**5b**) mit trans - β - Nitrostyrol isolierte DORN als einziges Produkt **7b**. Die Epimerisierung zu **8b** gelang nicht. Unabhängig von DORN setzte auch ich **5b** mit trans - β - Nitrostyrol bei Raumtemperatur um und fand **7b** in 96proz. Ausbeute. Auch unsere Versuche, **7b** zu isomerisieren, scheiterten; allerdings fehlte die Belegsubstanz zum Nachweis des nichtstereospezifischen Produkts **8b**. Wir können lediglich sagen: Das ¹H NMR - Spektrum des Reaktionsgemisches bietet keine Hinweise für die Entstehung von **8b**.

In 2 - tägiger Reaktion bei Raumtemperatur entstanden die Cycloaddukte **7d** und **67d** in 88proz. Ausbeute und 71:29 - Verhältnis aus 2,4,6 - Trimethylbenzylidenpyrazolid - 3 - on (**5d**) und trans - β - Nitrostyrol. Das nicht - stereospezifische Produkt **8d** wurde

weder im ^1H NMR – Spektrum des Reaktionsgemisches noch dünnsschichtchromatographisch durch Vergleich mit der Reinsubstanz (s. unten) gefunden.

Tab.22 $\delta(^1\text{H})$ und $\delta(^{13}\text{C})$ von Nitrostyrol – Addukten in CDCl_3



	7a	7d	67a	67d	8a	8d
5 - H	4.31	4.51	4.18	4.74	4.52	5.01
J _{5,6}	6.5	6.8	7.85	8.7	8.0	9.1
6 - H	5.24	5.13	5.01	5.45	5.50	5.81
J _{6,7}	3.0	3.0	4.75	4.2	9.4	9.3
7 - H	5.61	5.64	5.59	5.74	5.44	5.31
C - 1	164.9	163.7	175.6	176.6	165.3	164.5
C - 2	35.9	36.9	29.2	29.0	35.6	37.0
C - 3	49.5	51.7	44.8	44.1	49.6	50.8
C - 5	70.3	71.2	74.1	70.2	69.6	66.7
C - 6	99.5	97.2	100.2	97.0	95.7	94.1
C - 7	59.6	60.0	62.0	62.6	58.7	59.2
CH ₃		2.45 2.26 2.20		2.20		2.55 2.42 2.21

Worauf gründet sich die Annahme, daß 7a und 7d die gleiche Konfiguration zukommt und es sich bei 67d um das zweite denkbare trans – Addukt handelt? Die δ_{H} der Ringprotonen von 7a und 7d sind um so ähnlicher, je weiter man vom unterscheidenden Merkmal – Austausch von 5 – Phenyl gegen 5 – Mesityl – entfernt ist. Die Kopplungs-

konstanten von **7a** und **7d** sind fast identisch, wenngleich diesem Kriterium wenig Gewicht zukommt. Die δ_{H} -Werte von **67d** liegen 0.1 bis 0.3 ppm tiefer und die J-Werte weichen stärker ab. Im ^1H NMR-Spektrum von **7d** erscheinen die Methylgruppen als drei scharfe Singulets, d.h. der Mesitylrest ist rotationsgehindert. Bei **67d** findet man ein breites Singulett, das offensichtlich mehrere Signale beherbergt.

Auch in den $\delta(^{13}\text{C})$ -Werten zeigt **7a** engere Beziehung zu **7d** als zu **67d**. $\delta(\text{C}-2)$ beträgt für **7a** und **7d** 35.9 bzw. 36.9, dagegen für **67d** 29.0 ppm. Andererseits steigt $\delta(\text{C}-1)$ von 164.9 bzw. 163.7 für **7a** und **7d** auf 176.6 für **67d**. Das Addukt **7d** zeigt fünf aromatische Dubletts, was wiederum die unterschiedliche Umgebung von C-3' und C-5' des Mesitylrestes unterstreicht. Von den drei intensitätsschwachen Dubletts werden die beiden bei δ 132.2 und 129.6 C-3' und C-5' zugeordnet. Das dritte "kleine Dublett" liegt bei δ 129.1 und wird von C-4'' des Phenylrestes verursacht; die größeren Integrale der Dubletts bei δ 126.8 und 129.4 sprechen für die doppelt auftretenden ortho- und meta-CH des rotierenden Phenylrestes. Auch bei **67d** treten im Aromatenbereich fünf Dubletts für aromatische C's auf. Auffällig große Integrale bei geringer Höhe zeigen C-3' und C-5' bei δ 131.7 und 129.9; eine Signalverbreiterung wegen beginnender Koaleszenz ist plausibel. Die Singulets von C-2' und C-6' befinden sich bereits in Koaleszenz bei δ 138.1. Kühlt man die NMR-Probe auf 0°C ab, wird das Signal breit und spaltet bei tieferer Temperatur auf. Bei Anwendung der Linienformanalyse (Programm D-NMR5) ⁷⁵⁾ errechnet man nach Gl.(8) eine Rotationsbarriere von $\Delta G^\ddagger = 14.5 \text{ kcal/mol}$ (Abb.24).

$$\Delta G^\ddagger = \left(\ln \frac{k_b T}{h} - \ln k \right) RT \quad (8)$$

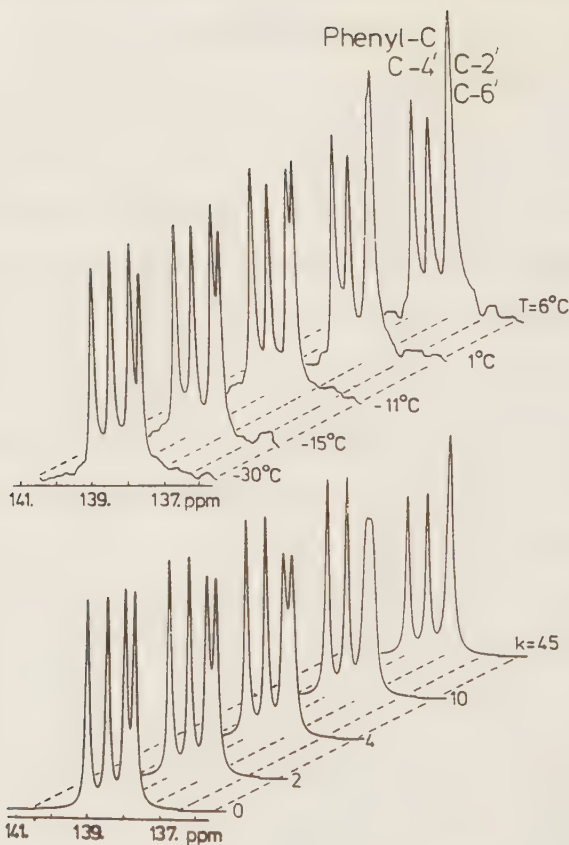
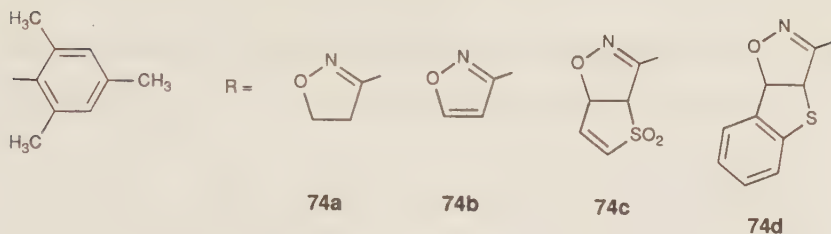


Abb.24 Linienformanalyse der ^{13}C NMR - Signale des Mesitylrests von **67d**
(CDCl_3 ; 100 MHz); unten mit D - NMR5 simulierte Spektren

Problematisch war die Zuordnung von C - 1' und C - 4' des Mesitylrests von **67d**. Wenn man das Singulett bei δ 138.9 dem C - 1'' des Phenylrests zurechnete, blieben zwei Singulettts bei δ 138.5 und 124.9 übrig; der letztere Wert ist stark hochfeldverschoben. In der Literatur fanden sich mit 3 - Mesityl - Δ^2 - isoxazolinen und 3 - Mesityl - isoxazolen weitere Beispiele mit hochfeldverschobenen aromatischen Singulettts ^{76,77}, die jeweils den C - 1' zugeordnet wurden (Tab.23).

Tab.23 $\delta(^{13}\text{C})$ -Werte der Mesitylreste einiger Nitrostyroladdukte
und Vergleichsverbindungen in CDCl_3



δ	7d	67d	8d	74a	74b	74c	74d
C - 1'	123.1	124.9	124.5	127.6	126.4	122.8	125.0
C - 2', C - 6'	137.2 134.7	138.1	138.8 130.3	136.8	136.9	137.4	137.3
C - 3', C - 5'	132.2 129.6	131.7 129.9	131.6 129.9	128.7	128.3	129.3	128.6
C - 4'	138.6 138.4	138.9 138.6	138.8 137.9	138.6	138.4	139.8	138.2

Die Methylgruppen verhindern eine koplanare Anordnung von Hetero- und Mesityl-Ring in **74a** - **74d** ⁷⁷⁾. Ob die beobachtete Abschirmung des C - 1' mit dieser mangelnden Koplanarität zusammenhängt, sei dahingestellt. Letztlich harrt der Effekt noch einer Klärung.

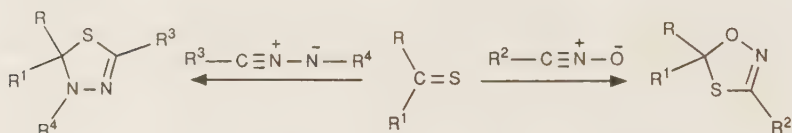
Zugabe von DABCO zu **7d** löste in 1 Stunde bei Raumtemperatur keine im ^1H NMR - sichtbare Isomerisierung aus. Erst 12 - stündiges Rückflußkochen der Chloroform - Lösung führte zur Einstellung des 80:20 - Gleichgewichts von **8d** zu **7d**. Die Reinigung von **8d** erfolgte durch fraktionierte Kristallisation. ^1H - und die ^{13}C NMR - Spektren von **8a** verraten wiederum eine Rotationsbeschränkung des Mesitylrestes.

Analog zu den 1 - Benzyliden - Addukten **7a** und **8a** erhielt man beim Erhitzen von **8d** das thermodynamisch stabilere **67d**.

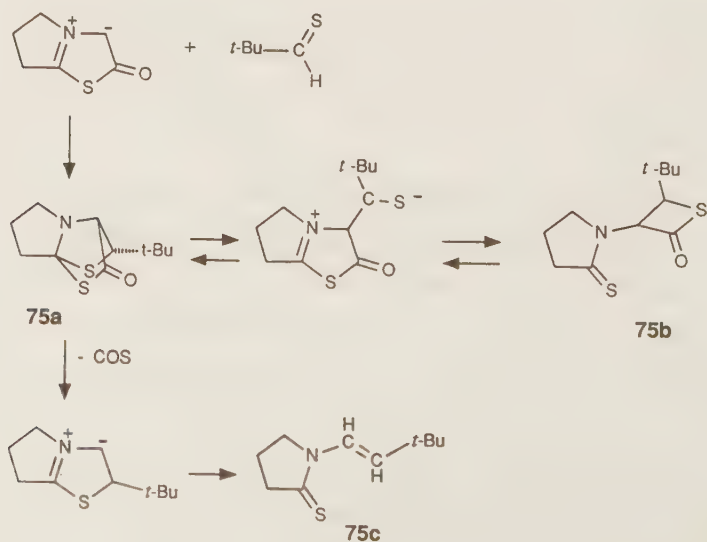
Bei Raumtemperatur reagierte 1 - (9 - Anthrylmethylen) - pyrazolid - 3 - on (**5c**) nicht

mit trans- β -Nitrostyrol. Nach 9 d zeigte das ^1H NMR-Spektrum der DMSO-Lösung nur Signale der Ausgangsverbindungen.

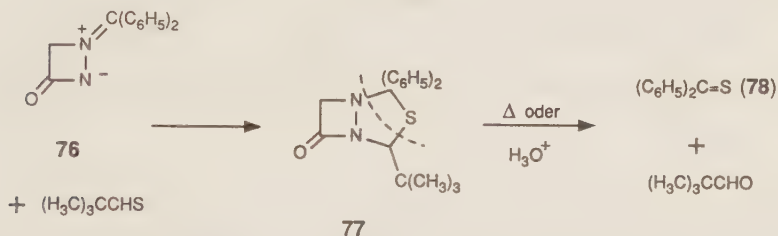
6 (3 + 2)-Cycloadditionen der Azomethin-imine der 1-Aryliden-pyrazolid-3-on-Reihe mit Thionen



Nitriloxide und Nitrilimine addieren sich an Thioketone unter Bildung von 1,2,4-Oxathiazolen bzw. 4,5-Dihydro-1,3,4-thiadiazolen. Eine präparativ wichtige Reaktion ist die mit Diazoalkanen. Über 2,5-Dihydro-1,3,4-thiadiazole können Thiirane und nach Schwefel-Extrusion 78-81) die entsprechenden Olefine dargestellt werden. Wenig ist über die Umsetzung von Azomethin-iminen mit Thiocarbonylverbindungen bekannt.



1986 berichteten VEDEJS und WILDE ⁸²⁾ von den Umsetzungen des kürzlich zugänglich gewordenen Thiopivalinaldehyds ⁸³⁾ mit verschiedenen 1,3 - Dipolen. Während die offenkettigen 1,3 - Dipole stabile Cycloaddukte lieferten, gab das bicyclische Thiomünchnon statt des erwarteten **75a** in 40proz. Ausbeute das β - Thiolacton **75b**, das durch reversible Acylübertragung aus **75a** entstand. Beim Erhitzen ging es unter Abgabe von COS in **75c** über.

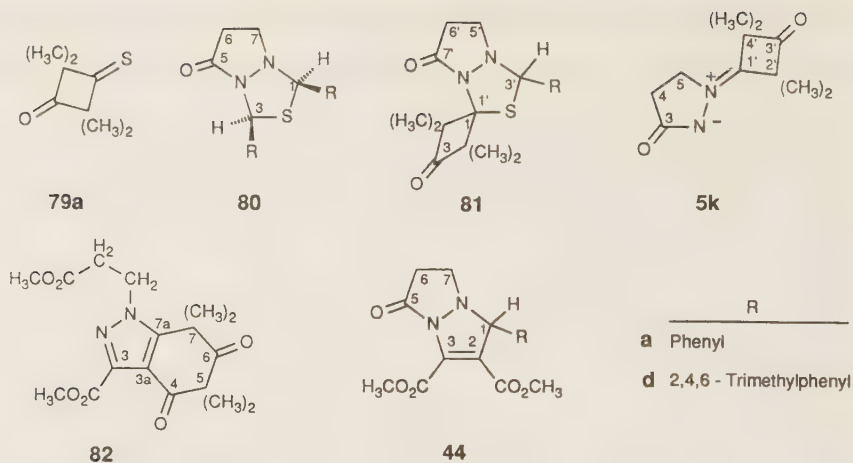


Der Diazetidion - Dipol **76** ⁸²⁾, dem Arylidenpyrazolid - 3 - on von DORN eng verwandt, lieferte mit Thiopivalinaldehyd zu 70% das Cycloaddukt **77**, das sich bei höherer Temperatur blau färbte (Thiobenzophenon **78**!). Mit Säure wurde **77** in Thiobenzophenon (**78**) und Pivalinaldehyd gespalten.

6.1 2,2,4,4 - Tetramethylcyclobutan - 3 - thion (**79a**)

6.1.1 Die isolierten Produkte und ihre Konstitution

Das Azomethin - imin **5a** wurde mit 2 Äquiv. 2,2,4,4 - Tetramethylcyclobutan - on - 3 - thion (**79a**, hinfert Monothion) in CDCl_3 bei 60°C umgesetzt. Die ^1H NMR - Analyse nach 23 h zeigte 12% des primären Cycloaddukts **81a**, 48% des neuen Azomethin - imins **5k** und 43% des bicyclischen 1,3,4 - Thiadiazolins **80a** (über 100%, NMR - Fehlergrenze). Die Ausbeuten sind auf das in Form von **5a** eingesetzte Pyrazolid - 3 - on bezogen; die Bildung des letzteren erfordert 2 Moleküle **5a**. Zusätzlich erfolgte der Nachweis von **80a** und **81a** dünnschichtchromatographisch durch Vergleich mit den Reinsubstanzen.



In 2 Tagen reagierte das 2,4,6 - Trimethylbenzyliden - pyrazolidon (**5d**) bei Raumtemperatur mit 1.6 Äquiv. Monothion **79a** zu 33% **80d** und 47% **5k**; 22% **5d** waren noch vorhanden. Somit wurde das gesamte in **5d** eingesetzte Pyrazolid - 3 - on wiedergefunden. Das ^1H NMR - Spektrum bot keine Hinweise auf das Auftreten von **81d**. In weiteren 6 Tagen reduzierte sich die Ausbeute auf 23% **80d**, 39% **5k** und 14% **5d**. Dies ließ vermuten, daß bei Verbrauch eines oder mehrerer Produkte die Gleichgewichte zwischen den Produkten immer wieder eingestellt wurden. **5d** und **5k** wurden im obigen Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur mit ADME in die Addukte **44d** und **82** überführt und dünnschichtchromatographisch nachgewiesen.

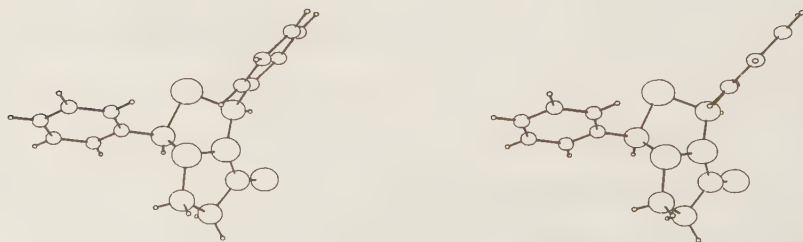


Abb.25 Röntgen - Einkristallaufnahme von **80a** als Stereoabbildung

Die Röntgen-Einkristallaufnahme von **80a** - Dr. K. Polborn fertigte sie dankenswerterweise an - zeigte wie beim Acrylsäure-methylester-Addukt **14** die beiden annelierten Heterofünfringe in einer Dachanordnung (Kap.2.1.2). Die Winkelsummen um die beiden Stickstoffe betragen 337.8° (N-4) und 318.6° (N-8) und lassen einen beträchtlichen sp^3 -Hybridisierungsanteil am Säureamidstickstoff erkennen. Der Δ -Wert (Tab.1) - ein Maß für die Pyramidalisierung der Säureamidgruppe - berechnet sich zu 28.8 pm bei N-4; im Vergleich dazu findet man bei N-8 ein Δ von 56.5 pm (Kap. 2.1.2). Die Amid-C-N-Bindungslänge beträgt 137.4 pm, einem abnehmenden Doppelbindungscharakter entsprechend. Weitere Strukturdaten finden sich im Anhang.

Tab.24 ^1H und ^{13}C NMR - chemische Verschiebungen von **80a**, **80d**, **86**, **93d** und **81a** in CDCl_3

δ	80a	80d	86	93d	81a	δ
C-5	174.6	173.7	175.0	175.0	166.8	C-7'
C-1	76.0	71.5	73.0	84.1	72.5	C-3'
C-3	60.3	59.2	60.1	59.7	78.3	C-1'
C-7	44.2	44.1	43.7	42.3	49.1	C-5'
C-6	28.9	30.7	29.2	30.1	36.9	C-6'
3-H	6.26	6.53	6.35	6.81		
1-H	4.94	5.34	5.43		4.76	3'-H

Die strukturelle Ähnlichkeit von **80a** und **80d** spiegelt sich in den spektroskopischen Daten wider. Als auffällige Abweichung findet man $\delta(\text{C}-1)$ von **80a** im Vergleich zu **80d** bei um 5 ppm tieferem Feld (Tab.24). Dagegen wirkt sich an C-3 der Ersatz von Phenyl durch Mesityl kaum auf δ_{C} aus. Auch im ^1H NMR-Spektrum sind die Verschiebungseffekte an C-1 größer. So erscheinen bei **80d** das 3-H um 0.3 ppm, das 1-H um 0.4 ppm bei tieferem Feld als bei der Phenyl-Verbindung **80a**. Sieben aromatische ^{13}C -Singulets und drei Dubletts deuten darauf hin, daß einer der beiden

Mesitylreste von **80d** rotationsgehindert ist. Wie die Nitrostyrol-Addukte **7d**, **8d** und **67d** bietet auch **80d** ein hochfeld-verschobenes, aromatisches Singulett bei δ 123.9 (vgl. Kap. 5.5), das wir C-1' des an C-1 gebundenen Mesitylrests zuordnen. Das Auftreten nur eines hochfeldverschobenen Singuletts bei zwei Mesitylresten läßt uns vermuten, daß nur die an C-1 und nicht die an C-3 gebundene Mesitylgruppe den Hochfeldshift des ipso-Kohlenstoffs aufweist.

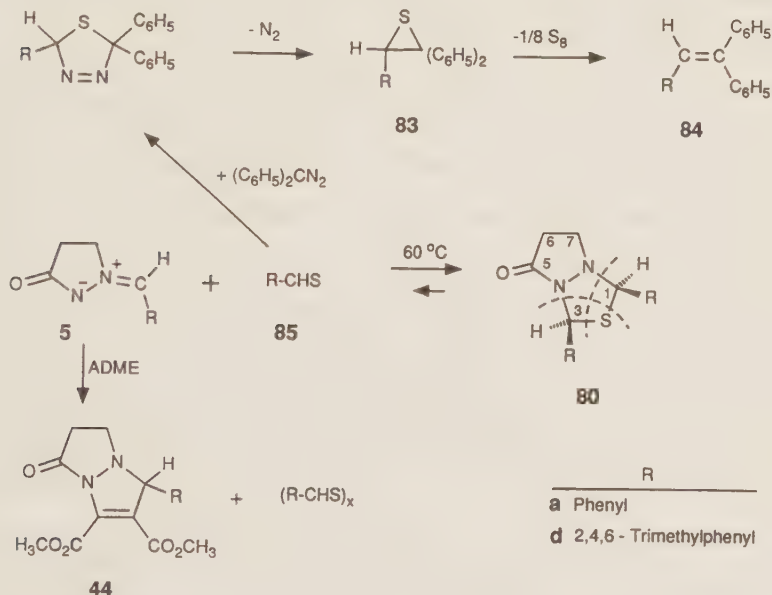
Die Spiroverbindung **81a** zeigt tiefgreifende Änderungen der $\delta(^{13}\text{C})$ -Werte im carbonyl-tragenden Fünfring gegenüber **80a** bzw. **80d**. Der Carbonylkohlenstoff absorbiert bei um 7 ppm höherem Feld, während C-5' und C-6' bei um 5 ppm bzw. 7 ppm tieferem Feld erscheinen. Wir ordnen **80a,d** deshalb in Analogie zu den Acrylsäure-methylester-Addukten (Kap.2.1.2) eine Konfiguration mit cis-ständigen Arylresten zu. Die im Vergleich zu **80a** und **80d** gute Amidresonanz bei **81a**, wird durch den niedrigen δ_{C} -Wert des Carbonylkohlenstoffs (166.8) angedeutet. Wie erwartet, ist die Amid-Valenzschwingung von **81a** (1691 cm^{-1} , CDCl_3) gegen die von **80a** (1717 cm^{-1}) bathochrom verschoben. **80d** zeigt wieder die schon bei den Acrylester-Addukten **12** und **13** beobachteten Doppelsignale ($1710, 1685\text{ cm}^{-1}$), die vielleicht auf ein Nebeneinander zweier Konformationen zurückgehen. Die Eigenschaften von **5k** werden in Kap.6.1.3 diskutiert.

6.1.2 Aromatische Thioaldehyde aus Cycloreversion

Frühe Versuche zur Darstellung des Thiobenzaldehyds (**85a**) führten immer zum Trimeren, den 2,4,6-Triphenyl-1,3,5-trithianen ^{84,85}. Die Stabilisierung der monomeren Thioaldehyd-Gruppe gelang durch Einführen sterisch anspruchsvoller Gruppen oder durch elektronen-liefernde Konjugation ⁸⁶. 1982 stellte OKAZAKI ⁸³ mit 2,4,6-Tri-*tert*-butylthiobenzaldehyd den ersten stabilen Abkömmling dar, der mittlerweile Gegenstand intensiver Untersuchung ist ^{83,87}.

Thiobenzaldehyd selbst wurde 1974 von P. de MAYO durch Blitzthermolyse von Benzylallylsulfid hergestellt und spektroskopisch charakterisiert ⁸⁸. Oberhalb 110K

setzte die Bildung des cis-2,4,6-Triphenyltrithians ein. Als weitere Wege zu Thiobenzaldehyd wurden beschrieben: Abspaltung von p-Toluolsulfonat aus α -Tosyl-dibenzylsulfid ⁸⁹⁾, Eliminierung aus α -Silyl-disulfiden mit Hilfe von Fluorid ⁹⁰⁾, Norrish-Typ-II-Spaltung von Phenacylsulfid ⁹¹⁾, Thermolyse von S-Benzylphenylmethanthiosulfonat ⁹²⁾.



Ich vermute, daß **80a** aus der reversiblen Cycloaddition des Azomethin-imins **5a** an Thiobenzaldehyd hervorgeht. In **80a** liegt Thiobenzaldehyd (**85a**) latent vor, wobei formal sowohl C-1 als auch C-3 mit dem Schwefel austreten können. Ist **80a** ein Thiobenzaldehyd-Generator? Alle Thione besitzen UV-Absorptionen im langwelligen Bereich, wofür ein $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang verantwortlich zeichnet ⁹³⁾. Thiobenzaldehyd absorbiert bei 575 nm, ist also blau ⁸⁸⁾. Der Versuch, Thiobenzaldehyd (**85a**) aus **80a** thermisch freizusetzen und über die blaue Farbe sichtbar zu machen, war nicht erfolgreich. Nach 20-tägigem Erwärmen in CDCl_3 auf 60°C wurde **80a** quantitativ wiedergefunden. Die Lösung blieb farblos; auch beim kurzzeitigen Erhitzen von **80a** in DMSO

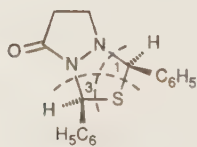
auf 100°C trat keine blaue Farbe auf. Wenn somit Thiobenzaldehyd auftritt, dann nur in sehr kleiner Gleichgewichtskonzentration. Erst bei kräftigem Erwärmen wurde die zunächst farblose Schmelze von **80a** kurzzeitig schmutzig blau.

Beim Zusatz von ADME zu **80a** in Chloroform entstanden in 9 d bei 60°C 77% **44a** und 14% **80a** lagen noch vor. Die einfachste Erklärung bietet die langsame Cycloreversion von **80a**, wobei sich der auftretende 1,3-Dipol **5a** mit ADME vereinigt. Der Verbleib des Thiobenzaldehyds ist ungeklärt.

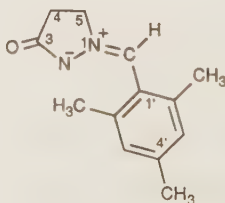
Mit Diphenyldiazomethan erhielt man bei 60°C in CDCl_3 aus **80a** zu 69% das Triphenylthiiran (**83a**) und der 1,3-Dipol **5a** wurde zu 95% gefunden; anschließend wurde letzterer mit ADME zu 83% **44a** umgesetzt. Bei der Reaktion entstand auch Triphenylethylen (**84a**), wie der dünnschichtchromatographische Vergleich lehrte. Präparativ isolierte ich 71% Triphenylthiiran und 22% Triphenylethylen.

Die analoge Umsetzung des Diphenyldiazomethans mit dem Bis-mesityl-Derivat **80d** lieferte 59% Thiiran **83d** und 22% Olefin **84d**; in einem ^1H NMR-Standardversuch wurden 63% **5d** gefunden. Das Thiiran **83d** zeigte nur mäßige Kristallisationsneigung und wurde mit Triphenylphosphin in das 1,1-Diphenyl-2-mesitylethylen überführt.

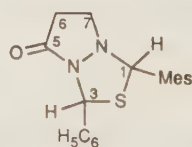
Wie wird das Thiiran aus **80a** gebildet? Als Primärschritt wird erneut die Spaltung von **80a** in Thiobenzaldehyd (**85a**) und **5a** vermutet. Der Thioaldehyd bildet mit Diphenyldiazomethan das Thiadiazolin, das unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil ist und Stickstoff verliert. Es ist bekannt, daß das 2,2,5-Triphenyl-1,3,4-thiadiazolin schon bei -81°C mit $t_{1/2} = 17$ min N_2 abgibt; das intermediäre Thiocarbonyl-ylid



80a



5d



86

schließt den Thiiranring ⁹⁴). Ein Teil des Thiirans spaltet Schwefel unter Bildung des entsprechenden Olefins ab. Spontane oder nukleophil-katalysierte Desulfurierungen phenylierter Thiirane wurden kürzlich untersucht ¹¹³).

Obwohl der Austritt des C-3 aus **80a** als Thiobenzaldehyd wahrscheinlich war, galt es, die zweite mögliche Cycloreversion unter Einbeziehung von C-1 auszuschließen. Austausch eines der beiden Phenylreste in **80a** durch Mesityl sollte diese Frage klären.

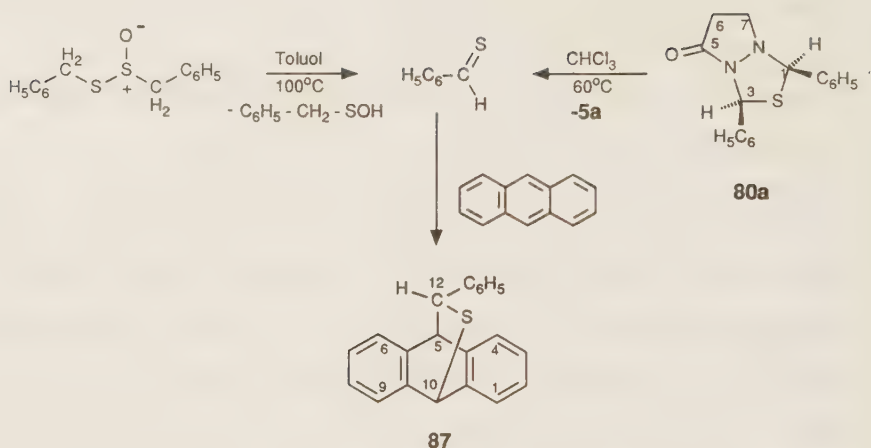
Als man **5d** mit 1 Äquiv. **80a** in Chloroform bei 60°C umsetzte, wurde Thiobenzaldehyd (**85a**) von **80a** auf **5d** unter Bildung des Abfangprodukts **86** übertragen. Nach 1-tägigem Erhitzen lagen 74% **80a** und 22% **86** vor. Die erneute ¹H NMR-Analyse nach 2- bzw. 3-tägigem Erwärmen zeigte abnehmende Gesamtausbeute bei konstantem Produktverhältnis an. Beim präparativen Versuch war die chromatographische Trennung unvollständig; sie lieferte nur wenig **86**.

Verglichen mit den ¹³C NMR-Daten von **80a** (Tab.24), zeigte nur C-1 einen deutlichen Abschirmeffekt (3.0 ppm), den wir noch stärker bei der 1,3-Bis-mesityl-Verbindung **80d** beobachteten. Das 1-H von **86** erscheint unter dem Einfluß der Mesitylgruppe gegenüber **80a** um 0.5 ppm bei tieferem Feld. Damit wird die Konstitution **86** und eine Cycloreversion von **80a** in **5a** + **85a** nahegelegt.

Im Massenspektrum von **86** war der Molekülpeak (m/z 338; 0.3%) schwach. Thiobenzaldehyd erscheint als Fragment m/z 122 mit 69%; das um ein H ärmere Fragment C₆H₅C≡S⁺ (m/z 121) ist Basispeak. Thiomesitylaldehyd (m/z 164) und das Fragment m/z 164-H tauchen nur mit je 3% im Massenspektrum auf.

Da ich **86** nicht analysenrein gewann, sollte die Umsetzung mit Diphenyldiazomethan wiederum Einblick gewähren, welcher der beiden Benzylreste (C-1 oder C-3) in den Thioaldehyd eingeht. Bei 60°C entstanden 69% Triphenylthiiran (**83a**) und 33% **5d** (¹H NMR-Analyse). Das Thiiranproton von **83a** unterschied sich im ¹H NMR-Spektrum von **83d**. Analoges gilt für die 5-H₂ von **5d** (δ 4.45) und **5a** (δ 4.52). Dünnschichtchromatographisch wurde durch Vergleich mit den Reinsubstanzen **83a** nachgewiesen und **83d** ausgeschlossen. Es wird somit bestätigt, daß in **80a** bzw. **80d** C-3 mit seinen Substituenten den Thioaldehyd bildet, während C-1 Teil der Azome-

thin - imin - Gruppe bleibt.



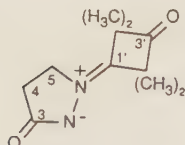
I.E.BALDWIN und R.C.G.LOPEZ ⁹²⁾ wiesen Thiobenzaldehyd (**85a**), den sie durch Thermolyse von S-Benzylphenylmethanthiosulfinat erhielten, in 97proz. Ausbeute als Diels-Alder-Addukt **87** mit Anthracen nach. Ich setzte **80a** mit Anthracen bei 60°C in CDCl_3 um. Nach 11 Tagen hatten 30% des ursprünglichen **80a** unter Bildung von **87** abgereagert - 69% **80a** wurden wiedergefunden; nach weiteren 8 d bei 60°C war die Produktverteilung unverändert. Das Addukt **87** wurde isoliert und sein Massenspektrum unterstreicht die für **87** beschriebene Fähigkeit ⁹²⁾, selbst bei 111°C als Quelle für **85a** zu dienen.

6.1.3 Ein neues Azomethin-imin

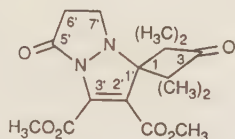
Aus dem Produkt der Reaktion von **5a** mit Monothion (**79a**) in Chloroform kristallisierte **5k** in farblosen Nadeln. **5k** zeigte die 5-H₂ wie die anderen Azomethin-imine der Pyrazolid-3-on-Reihe als triplettartiges Signal bei tiefem Feld (δ 4.25). Die paarweise isochronen Methylgruppen erzeugen zwei 6H-Signale bei δ 1.51 und 1.48. Die infrarote Absorption bei 1811 cm^{-1} wurde der CO-Valenzschwingung im 4-gliedrigen Ring zugeordnet. Die CN-Valenzschwingung der Azomethin-imin-Gruppe taucht bei 1695 cm^{-1} und die CO-Valenzschwingung der Amidgruppe bei 1619

cm^{-1} auf (vgl. Lit. 95).

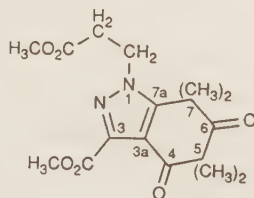
In 24proz. Ausbeute war **5k** auch direkt aus Pyrazolid-3-on und Monothion **79a** zugänglich; nach 24 Stunden bei Raumtemperatur war die rote Farbe von **79a** verschwunden.



5k



44k

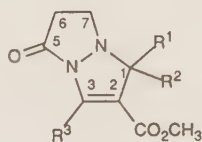


82

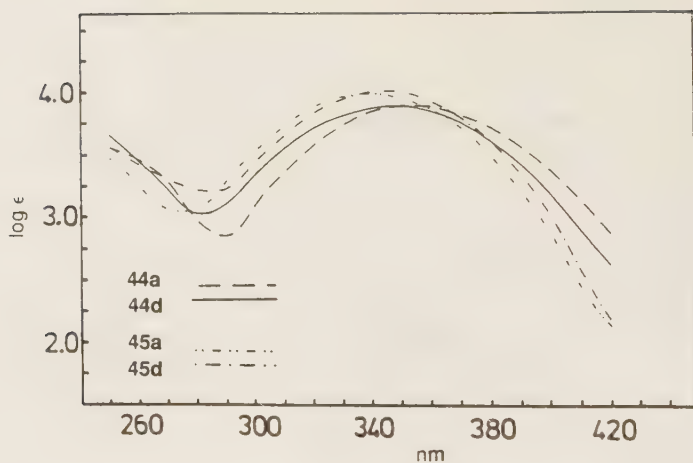
Bei der Umsetzung von **5k** mit geringem Überschuß ADME wurde **82** in 45proz. Ausbeute in farblosen Speißen erhalten. Unsere primäre Annahme, wir hätten das Cycloaddukt **44k** isoliert, war nicht mit den spektroskopischen Daten in Einklang zu bringen.

Tab.25 UV - Absorptionen einiger Acetylencarbonester - Addukte in CDCl_3

	R^1	R^2	R^3	λ_{max} (log ϵ)
44a	H	C_6H_5	CO_2CH_3	347 (3.89)
44d	H	Mesityl	CO_2CH_3	352 (3.88)
44e	CO_2CH_3	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	CO_2CH_3	346 (3.86)
44m	C_6H_5	C_6H_5	CO_2CH_3	357 (3.92)
45a	H	C_6H_5	H	340 (3.99)
45d	H	Mesityl	H	345 (4.01)



Alle Verbindungen mit dem Strukturelement $-\text{CO}-\text{N}-\text{CX}=\text{C}-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ($\text{X} = \text{H}, \text{CO}_2\text{CH}_3$), die wir hergestellt hatten, absorbierten im Bereich 346 - 357 nm und waren kräftig gelb gefärbt (Tab.25). Das UV/VIS-Spektrum des farblosen **82** zeigte nur Endabsorption.

Abb.26 UV - Spektren einiger Addukte **44** und **45** in CDCl_3 Tab.26 ^{13}C NMR - chemische Verschiebungen der ADME - Addukte **44** und **82** in CDCl_3

	C - 1	C - 2	C - 3	CO
44a	73.9	115.4	133.4	165.1, 162.6, 159.6
44c	70.4	118.1	126.8	165.2, 162.3, 159.5
44d	71.1	116.1	130.0	165.6, 162.6, 159.5
44e	74.1	111.3	134.1	170.0, 167.6, 163.4, 162.5, 159.0
44m	78.5	117.3	132.7	164.2, 162.7, 159.8
	C - 7 _a	C - 3 _a	C - 3	
82	142.0	115.4	151.3	211.7, 190.4, 170.6, 162.0

Die CO-Valenzschwingungen von Cyclobutanonen liegen im Bereich um 1800 cm^{-1} . Die höchste CO-Wellenzahl tritt im IR-Spektrum von **82** mit 1740 cm^{-1} auf; der Cyclobutanon-Ring ist somit nicht mehr vorhanden. Während die 6-H₂ und 7-H₂ bei den ADME-Addukten **44** komplizierte NMR-Spektren höherer Ordnung erzeugen, fanden wir bei **82** zwei separierte triplett-artige 2H-Signale. Dieses Kop-

plungsmuster erinnerte an die Pyrazolpropionsäure – Derivate **50** und **52**.

Im ^{13}C NMR – Spektrum von **82** fielen zusätzlich zu zwei Estercarbonylen bei δ 170.6 und 162.0 noch zwei Singulets bei δ 211.7 und 190.4 auf, die im Gebiet der Ketoncarbonyle liegen (Tab.26).

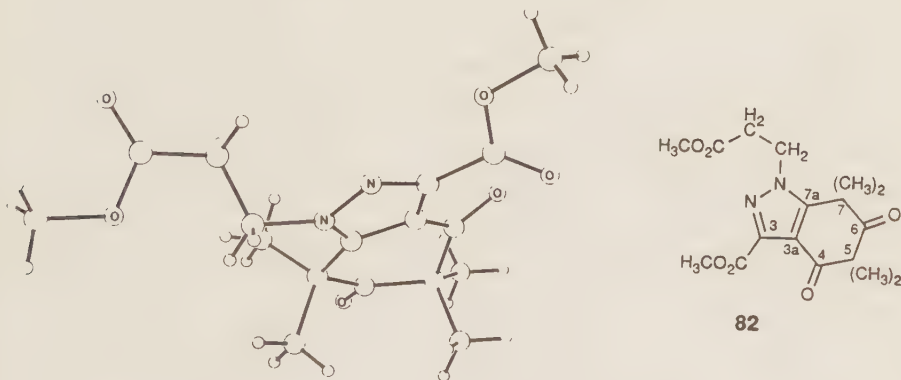
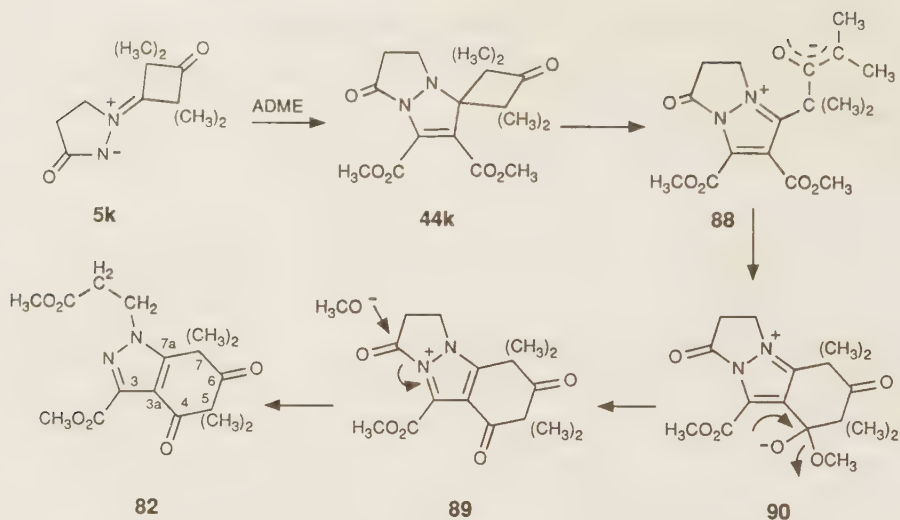


Abb.27 Röntgenstrukturanalyse von **82**

Die Auflösung des Puzzles brachte eine Röntgen – Einkristallaufnahme, die ich Professor H. Nöth verdanke; es liegt ein Pyrazol – Derivat mit annelliertem 6 – gliedrigen Diketonring gemäß **82** vor (Abb.27). Wie wird **82** gebildet?

Das Addukt **44k** entsteht als Zwischenprodukt und öffnet sofort den 4 – gliedrigen Ring unter Bildung des Enolats **88**. Die positive Ladung am ehemaligen Spirokohlenstoff wird durch die Bildung eines aromatischen Pyrazolium – ions stabilisiert. Das Enolat – ion tritt in eine Dieckmann – Kondensation mit der nächstgelegenen Estergruppe ein; **90** gibt ein Methanolat – ion ab und liefert ein 6 – gliedriges cyclisches β – Diketon. Das N – Acylpyrazolium – ion **89** als starkes Acylierungsmittel fängt das Methanolat – ion ein unter Bildung des Pyrazol – 1 – propionsäureesters **82**. Die tiefgreifende Umwandlung, bei der zwei Ringe des Tricyclus **44k** gelöst und ein neuer geschlossen wird, erhält ihre Triebkraft von der Lösung der Spannung des 4 – gliedrigen Rings und der Aromatisierung.

tisierung des ehemaligen 3 - Pyrazolin - Rings.

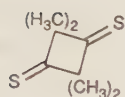


6.2 2,2,4,4 - Tetramethylcyclobutan - dithion (79b)

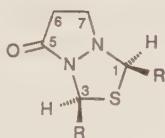
5a wurde mit geringem Überschuß an Dithion **79b** in CDCl_3 2 Tage bei 60°C umgesetzt. Die ^1H NMR - Standardanalyse ergab 51% **92a**, 42% **80a** und 7% **91a**. **80a** wurde aus dem Monothion **79a** in ähnlicher Ausbeute erhalten und **91a** ist das Thion - Analoge von **81a**. Ein Novum bietet **92a**; die Konstitution dieses Hauptprodukts wird weiter unten belegt. Aus einer formalen Umlagerung des Cyclobutanthions ist ein 2 - Methylthiethan - System hervorgegangen.

Die Umsetzung der Mesityl - Verbindung **5d** wurde bei Raumtemperatur und bei 60°C mit 1.1 bzw. 1.2 Äquiv. Dithion **79b** durchgeführt. Zuerst seien die Produkte der komplexen Reaktionsfolge beschrieben, die nach 3 d bei Raumtemperatur auftraten. Laut ^1H NMR - Analyse lagen 20 % **80d**, 62% **92d** und 20% **5l** vor; insgesamt 102% Ausbeute (über 100%; NMR - Fehler) bezüglich des in **5d** eingesetzten Pyrazolidons. Zwar wurde **5l** nicht isoliert, aber aus ^1H NMR - Beobachtungen der Rohgemische erschlossen. Die Zuordnung eines Pseudotriplets bei δ 4.30 und zweier Singulets bei

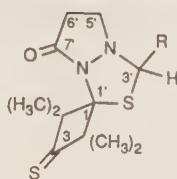
1.56 und 1.53 zu **5l** beruht auf der Ähnlichkeit mit dem bekannten **5k**. Die 5-H₂ von **5k** werden kräftig entschirmt und erscheinen als breites tripletartiges Signal bei δ 4.45; die Methylgruppen des Cyclobutanon-Ringes sind paarweise isochron und erzeugen Singulets bei δ 1.51 und 1.48.



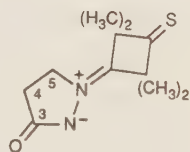
79b



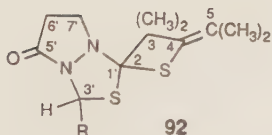
80



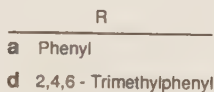
91



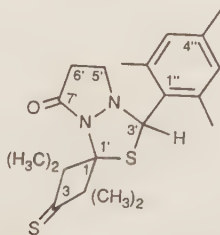
5l



92



Die Umsetzung von **5d** mit Dithion **79b** bei 60°C lieferte 6% **91d** als zusätzliches Produkt. Daneben fand man 13% **80d**, 42% **92d** und 10% **5d**; **5l** war nicht mehr sichtbar. Somit wurden 72% des in **5d** eingesetzten Pyrazolidons in definierten Produkten wiedergefunden.



91d

Die Ähnlichkeit der ¹H NMR-Spektren legten enge strukturelle Beziehungen von

81a, **91a** und **91d** nahe. Die Methylgruppen der Dischwefel-Verbindungen **91a** (δ 1.62 – 1.46) und **91d** (1.59 – 1.40) findet man etwas zu tiefem Feld verschoben verglichen mit denen von **81a** (1.47 – 1.35).

Der Mesitylrest von **91d** ist für die Tieffeldverschiebung des 3'-H um 0.5 ppm gegenüber **91a** verantwortlich. Im ^{13}C NMR - Spektrum schlägt der Austausch gegen Mesityl an C - 3' mit 4 ppm Hochfeldshift verglichen mit **91a** und **81a** zu Buche (Tab.27). Vier aromatische Singulets und zwei Dubletts belegen eine Rotationsbehinderung des Mesitylrests in **91d**. Das ipso - C - Atom erscheint bei 124.0, also bei recht hohem Feld; ein Hinweis, daß der Mesitylrest an C - 3' und nicht an C - 1' gebunden vorliegt (vgl. Kap.5.5 und 6.1.1).

Tab.27 $\delta(^{13}\text{C})$ und $\delta(^1\text{H})$ von **81a**, **91a** und **91d** (CDCl_3)

δ	91d	91a	81a
C - 3	275.9	276.3	216.4
C - 7'	165.4	167.7	166.8
C - 1	81.3	82.3	78.3
C - 2, C - 4	70.5, 69.6	70.5, 69.2	67.1, 66.0
C - 3'	69.0	72.6	72.5
C - 5'	49.5	48.7	49.1
C - 6'	38.4	36.6	36.9
3' - H	5.31	4.84	4.76
2 - CH_3 , 4 - CH_3	1.59 - 1.40	1.62 - 1.46	1.47 - 1.35

Beim Vergleich der ^{13}C NMR - Spektren von **91a** und **91d** mit **81a** fällt das um 60 ppm zu tiefem Feld verschobene C - 3 auf. Nach der empirischen Regel von CULLEN und KALINOWSKI ⁹⁶⁾ gilt $\delta(\text{C}=\text{S}) = 1.50 \delta(\text{C}=\text{O}) - 57.5$. Man würde den Thiocarbonyl - Kohlenstoff von **91a** bei δ 267.1 erwarten anstatt bei 276.3 (Tab.27). C - 2 und C - 4 von **91a** und **91d** spüren den entschirmenden Einfluß der Thiocarbonylgruppe. Sie erscheinen gegenüber **81a** um 2 - 3 ppm zu tiefen Feld verschoben.

Nur bei geringer Beschleunigungsspannung (20 eV) und etwas höherer Einlaßtemperatur (90 – 110°C) waren die Molekülpeaks im Massenspektrum von **91a,d** sichtbar. Im Hauptweg der **91d**-Fragmentierung wurde Dithion **79b** abgespalten ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{S}_2^+$; 44%). Als Folgefragment dieser Cycloreversion findet man Dimethylthioketen (m/z 86; 84%). Dagegen stammt das Basissignal im Massenspektrum von **91a** vom Thiobenzaldehyd (m/z 122), während Dithion (m/z 172) nur mit 4% auftritt.

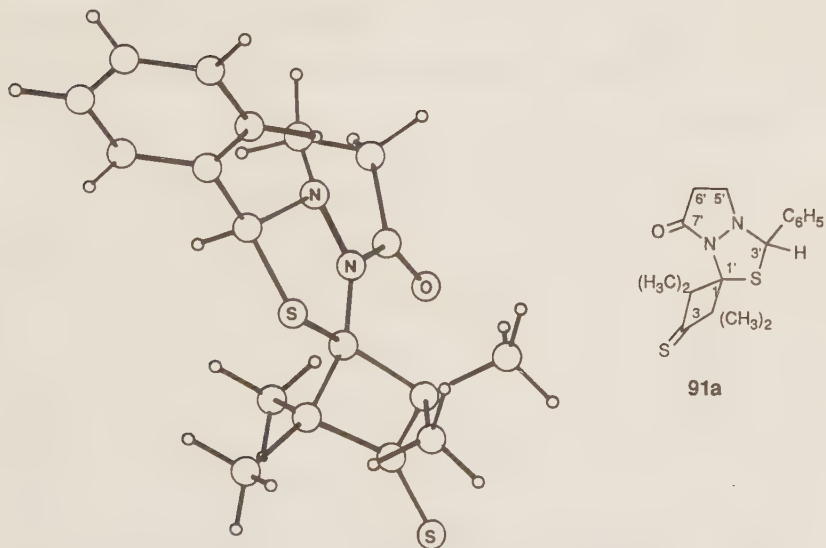


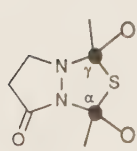
Abb.28 Röntgen - Einkristallaufnahme von **91a**

Die Röntgen - Einkristallaufnahme von **91a** - wieder bin ich Dr. K. Polborn zu großem Dank verpflichtet - zeigt einen planen Säureamid - Stickstoff mit Winkelsumme von 360° . Die C - N - Bindungslänge der Säureamidgruppe beträgt 135.4 pm (Abb.28, Kap.2.1.2).

Wie kann man die Strukturen von **92a** bzw **92d** belegen? Elementaranalysen und Massenspektren zeigen, daß die Verbindungen **91a**, **92a** bzw. **91d**, **92d** die gleichen Summenformeln besitzen. Aus den ^{13}C NMR – Spektren entnehmen wir, daß **92a** und **92d** keine Thiocarbonylgruppe besitzen. Stattdessen fand man je zwei Singulets bei δ 131.1 (130.2) und 119.3 (119.2) die den olefinischen C – 4 und C – 5 von **92d** (**92a**) zugeordnet wurden.

Wie wir bereits von den Thiobenzaldehyd – Abfangprodukten **80a** und **80d** wissen, wird ein benzylicher Kohlenstoff im ^{13}C NMR – Spektrum in Position 1 durch N – 8 um 12 – 16 ppm stärker entschirmt als in 3 – Stellung durch den Amidstickstoff N – 4. Analoge Verschiebungseffekte treten auch bei **91a,d** und **92a,d** auf. Der benzyliche Kohlenstoff C – γ von **91a** (**91d**) erscheint bei um 18 ppm (13 ppm) tieferem Feld als C – α von **92a** (**92d**) (Tab.28).

Tab.28 $\delta(^{13}\text{C})$ und $\delta(^1\text{H})$ der Benzyl – Positionen von **80a,d**, **91a,d** und **92a,d**

	80a	91a	92a	80d	91d	92d
						
$\delta - \text{C}$	76.0	72.6		71.5	69.0	
$\delta - \text{H}$	4.94	4.84		5.34	5.31	
$\delta - \text{C}$	60.3		54.8	59.2		55.5
$\delta - \text{H}$	6.26		6.14	6.53		6.55

Umgekehrt werden die Protonen an C – α stärker entschirmt als an C – γ . Substitution von Mesityl gegen Phenyl entschirmt um zusätzlich 0.2 – 0.5 ppm. Bei **92d** findet man für den an C – α gebundenen Mesitylrest nur drei aromatische Singulets und ein Dublett – ein Hinweis für die freie Drehbarkeit der Mesitylgruppe. Außerdem fehlt das hochfeldverschobene C – 1'', das bei Bindung des Mesitylrests an C – γ auftreten würde (vgl. Kap. 5.5 und 6.1.1).

Die Röntgen – Einkristallaufnahme, die ich gleichfalls Herrn Dr. K. Polborn verdanke, zeigt auch für **92a** einen sp^2 – hybridisierten Säureamid – Stickstoff mit Winkel-

summe von 355⁰ und CN – Bindungslänge der Säureamidgruppe von 132.1 pm (Abb.29, Kap.2.1.2). Die Umwandlung des 4 – gliedrigen Rings – Schwefel nunmehr als Ringglied – findet hier eine Bestätigung.

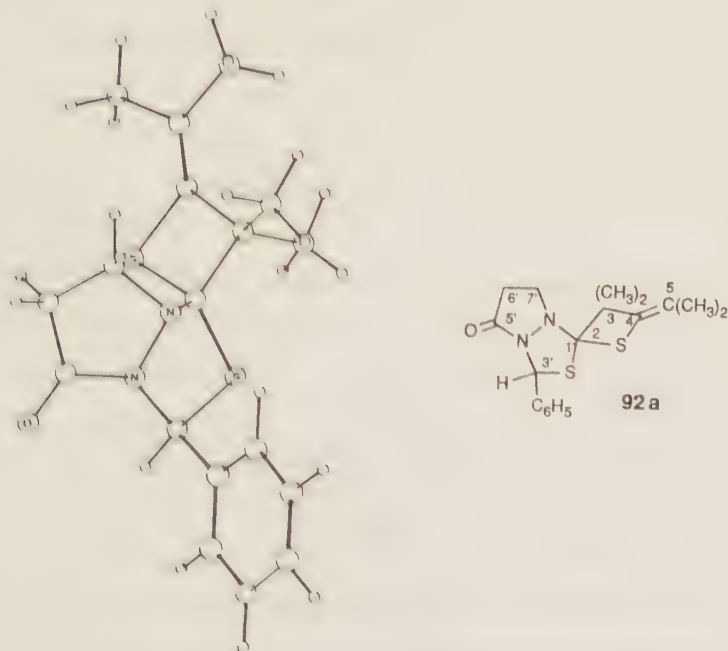


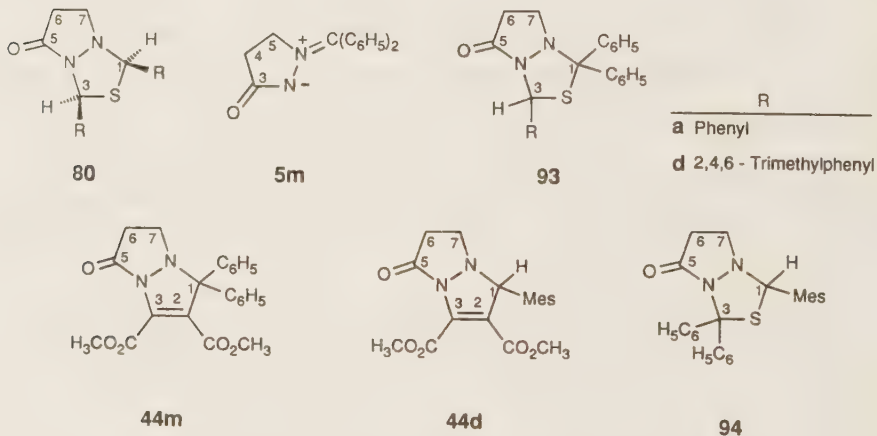
Abb.29 Röntgeneinkristallaufnahme von 92a

Im Massenspektrum treten die Molekülpeaks von 92a (m/z 346) und 92d (m/z 388) zu 1% bzw. 51% auf, bezogen auf Fluobenzoyl – Kation (m/z 121) und dessen 2,4,6 – Trimethyl – Derivat (m/z 163) als Basispeaks. Das gemeinsame Fragment m/z 224, aus der Abspaltung von Ar – CH₃S hervorgehend, findet man bei 92a und d zu 11% bzw. 10%.

Die Interpretation des Reaktionsablaufs folgt in Kap.6.4.

6.3 Thiobenzophenon (78)

Benzylidenpyrazolidon (5a) wurde mit 1.2 Äquiv. Thiobenzophenon (78) 43 h bei 60°C umgesetzt. Die ^1H NMR – Analyse zeigte 47% 5m und 40% 80a; 7% 5a wurden wiedergefunden; auf in 5a eingesetztes Pyrazolidon bezogen sind das 94%. Präparativ wurden neben 5m und 80a noch 19% Triphenylethylen (84a) gefaßt.



Nach 1 – tägiger Reaktion des Trimethylbenzyliden – pyrazolidons (5d) mit 1.05 Äquiv. Thiobenzophenon bei Raumtemperatur bestimmte man durch Standardanalyse 27% 5d, 38% 5m und 13% 80d, d.s. 78% des eingesetzten Pyrazolidons. Für 93d, das im präparativen Versuch isoliert wurde, sich aber aufgrund von Signal – Überlagerung im NMR – Spektrum nicht verriet, blieben maximal 22%. Nach weiteren 6 d fand man 79% NMR – Ausbeute – allerdings mit etwas anderer Produktverteilung. 1,3 – Dipol 5d war auf 21% gefallen, dafür war der Anteil von 5m auf 40% und der von 80d auf 18% gestiegen. 5m und 5d wurden im Reaktionsgemisch durch 2 – tägige Reaktion mit ADME bei Raumtemperatur in die Cycloaddukte 44m und 44d überführt.

Bei der präparativen Umsetzung von 5d mit 1.4 Äquiv. Thiobenzophenon (78) bei Raumtemperatur erhielten wir neben 80d 8% 93d, das letztere als hellblaues Glas, das mit Ether ein hellblaues Pulver gab; 93d zeigte breiten Schmelzbereich und wurde nicht

rein erhalten. Zum Konstitutionsbeweis für **93d** konnten wir diesmal nicht **93a** heranziehen, da dieses in der Phenylreihe nicht gefunden wurde. Wir verglichen daher mit den strukturell ähnlichen **80d** und **80a** (Tab.24).

Der Tieffeldshift um 8 ppm an C - 1 für die Substitution eines H - Atoms (**80a**, δ 76.0) gegen einen Phenylrest in **93d** (84.1) erscheint vernünftig. Das 3 - H von **93d** findet man bei δ 6.81; es liegt damit um 0.3 ppm bei tieferem Feld als das 3 - H (6.53) von **80d**. Das 1 - H (**80d**) tritt im Vergleich dazu bei δ 5.34 auf. Der große Unterschied von 1.5 ppm zwischen 1 - H (**80d**) und 3 - H (**93d**) erlaubte, die Struktur **94** auszuschließen.

Das ^{13}C NMR - Spektrum von **93d** zeigt im aromatischen Bereich fünf Singulets und sechs Dubletts; eine Rotationsbehinderung der Mesitylgruppe scheint nicht vorzuliegen. Wie für die 3 - ständige Mesitylgruppe erwartet, ist C - 1' nicht hochfeldverschoben (vgl. Kap. 5.5 und 6.1.1).

Leider gelang trotz geringer Beschleunigungsspannung (20 eV) die Registrierung des Molekülpeaks von **93d** im Massenspektrum nicht. Als Basispeak erscheint das Fragment m/z 163, 2,4,6 - Trimethylthiobenzoyl - kation. Das Radikalkation des Aldehyds (m/z 164) schlägt noch mit 75 % Intensität zu Buche. Das Radikalion des Thiobenzophenons (**78**) (m/z 198) taucht mit 33 % im Massenspektrum auf.

Beim zweistündigen Erwärmen von **93d** im abgeschmolzenen NMR - Rohr auf 100°C färbte sich die anfänglich leicht blaue CDCl_3 - Lösung tiefblau (Thiobenzophenon); in der Lösung befanden sich 15 % **5d** und 57 % **5m**. **80d** war im ^1H NMR - Spektrum nicht nachzuweisen. Einstündiges Erhitzen des Reaktionsgemisches mit überschüssigem ADME setzte die Dipole **5d** und **5m** zu den Cycloaddukten **44d** und **44m** um.

Der 1,3 - Dipol **5m** fiel bei der Umsetzung von **5a** bzw. **5d** mit Thiobenzophenon nach chromatographischer Aufarbeitung in farblosen Kristallen zu 61 % an. Er wurde auch direkt aus Pyrazolid - 3 - on und Thiobenzophenon (**78**) hergestellt; nach 20 h bei Raumtemperatur war die blaue Reaktionslösung entfärbt und 38 % **5m** wurden neben 6 % Dibenzhydryldisulfid erhalten. Das letztere pflegt aus Thiobenzophenon mit alkal.

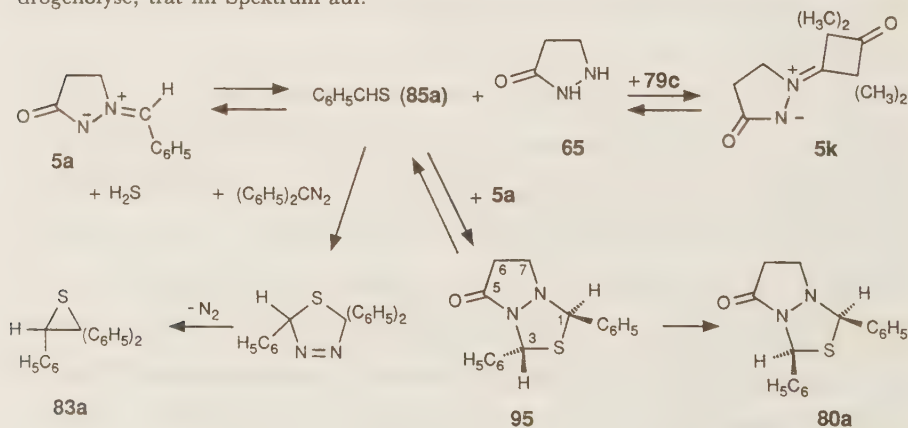
Reduktionsmitteln, hier $\text{NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ zu entstehen. Mit ADME verband sich **5m** bei 60°C (1 d) zu 57% Addukt **44m**.

6.4 Mechanistische Diskussion

In diesem Kapitel soll versucht werden, die Mosaiksteine der Einzelbefunde zu einem mechanistischen Bild zusammenzusetzen. Bevor wir mit der Monothion – Umsetzung beginnen, seien einige Experimente diskutiert, die für die Diskussion wichtig sind.

6.4.1 Versuche mit H_2S

Eine Suspension von 1 – Benzylidenpyrazolid – 3 – on in CDCl_3 wurde durch Schwefelwasserstoff (10 min Einleiten) in 66% **95**, 28% **80a** und 11% **5a** überführt (über 100%, NMR – Fehler). Bei **95** dürfte es sich um das trans – 1,3 – Diphenyl – Stereoisomere von **80a** handeln; die Singulets des 3 – H (δ 6.42) und 1 – H (5.40) sind, verglichen mit **80a**, zu tiefem Feld verschoben. Nach 3.5 h bei Raumtemp. fand man 52% **80a**, 44% **95** und 8% **5a**, nach 24 h 85% **80a** und 14% **5a**; **95** war zwar noch sichtbar, aber nicht mehr integrierbar. Pyrazolidon **65**, das zweite Produkt der Sulphydrogenolyse, trat im Spektrum auf.



Durch Einleiten von H_2S wurde ein Teil von **5a** in Pyrazolidon und Thiobenzaldehyd (**85a**) gespalten. Letzterer reagierte mit überschüssigem **5a** zu **95**. Anschließend bildete

sich aus **95**, vermutlich über einen Cycloreversions/Cycloadditionsschritt, das stabilere Isomere **80a**. **5a** wurde auch bei 2-stündigem Einleiten von H_2S nicht vollständig verbraucht. Möglicherweise gewinnt bei niedriger **5a**-Konzentration die Rückreaktion Pyrazolidon **65** + Thiobenzaldehyd $\rightarrow$ **5a** an Bedeutung, sodaß es sich um eine Gleichgewichts-Einstellung handelt. Einen Hinweis darauf lieferte folgender Versuch: Einer mit H_2S behandelten Chloroform-Lösung von **5a** (87% Thiobenzaldehyd-Abfangprodukte **80a** + **95** und 8% 1,3-Dipol **5a**) wurden 2.5 Äquivalente Fumarsäure-dimethylester zugewogen. Nach 200 h bei 60°C war **5a** aus dem Spektrum verschwunden und der **80a**-Anteil auf 12% gesunken; als neues Hauptprodukt waren 70% der Fumarester-Cycloaddukte **30** und **31** entstanden.

Das dafür benötigte **5a** muß aus **65** und **95** + **80a** zurückgebildet worden sein. Dieses Experiment belegt erneut den nahezu thermoneutralen Charakter der Additionen an die C=S-Doppelbindung.

War während der Sulfhydrogenolyse des 1,3-Dipols **5a** Diphenyldiazomethan zugegen, wurde Thiobenzaldehyd (**85a**) über das Thiadiazolin bzw. nach N_2 -Extrusion als Triphenylthiiran abgefangen. Dabei wurde **5a** vollständig verbraucht. So erhielt man beim H_2S -Einleiten in eine 0.53 M CDCl_3 -Lösung von **5a**, die 1.14 M an Diphenyldiazomethan war, 79% Triphenylthiiran und 80% Pyrazolidon.

Die Reaktion Bildung von **5k** aus Pyrazolidon (**65**) und 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1,3-dion (**79c**) erfolgte sehr langsam. Eine 0.47 M CDCl_3 -Lösung von **5a**, die 0.60 M an **79c** war, zeigte nach 10 min Einleiten von H_2S im ^1H NMR-Spektrum nur die Signale von **95**, **80a**, **5a**, Dion **79c** und Pyrazolidon **65**, aber kein **5k**. Erst nach 3d bei Raumtemperatur war wenig **5k** sichtbar; nach 6 d wurden 9% **5k** gemessen.

6.4.2 Umsetzungen des Monothions **79a**

Wir vermuten, daß durch Hydrolyse der Thione geringe Mengen H_2S im Reaktionsgemisch auftreten, die eine schnelle Sulfhydrogenolyse von **5a** in Pyrazolidon (**65**) und Thiobenzaldehyd (**85a**) verursachen (Abb.31; Weg A). **85a** cycloaddiert sich zunächst an

überschüssiges **5a** zu **95**, das bei Raumtemperatur in Stundenfrist über eine Cycloreversions/Cycloadditionsfolge eine Stereoisomerisierung zu **80a** eingeht. Pyrazolidon kondensiert mit Monothion **79a** zum neuen Dipol **5k** und setzt die katalytische Menge H_2S wieder frei, die erneut **5a** spaltet. Als langsame Konkurrenzreaktion läuft die 1,3-dipolare Cycloaddition von **5a** mit Monothion **79a** zu **81a** auf Weg *B* ab.

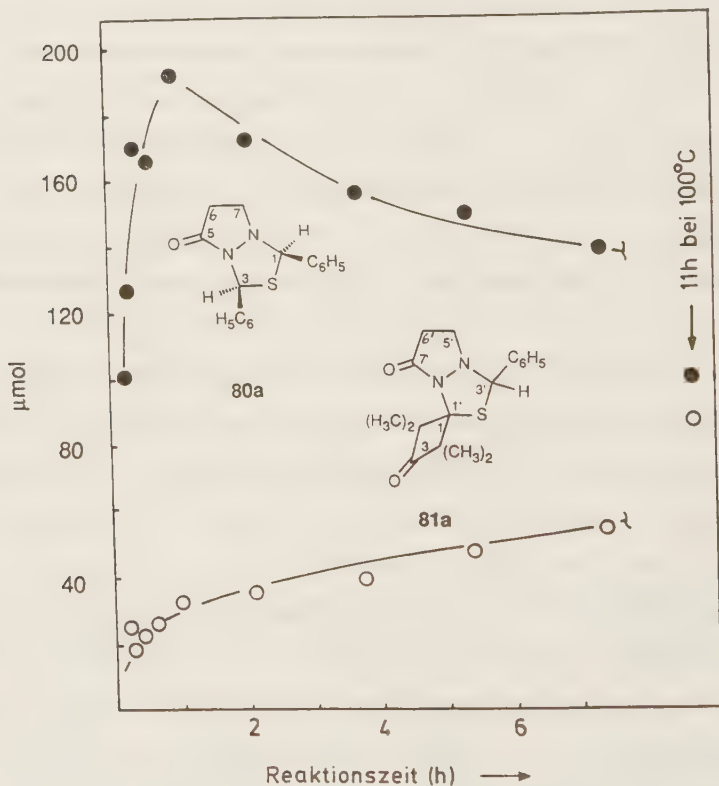


Abb.30 Umsetzung von **5a** (368 μmol) mit Monothion **79a** (361 μmol) in 0.5 ml CDCl_3 bei 80°C

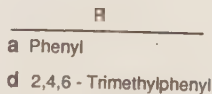


Abb.31 Schema der Reaktion von **5** mit 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-1-on-3-thion und -1,3-dithion

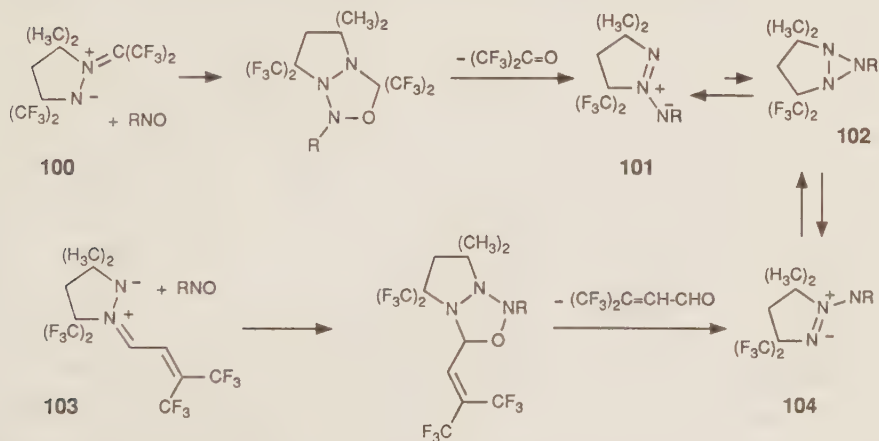
Die Umsetzung von **5a** mit Monothion **79a** bei 80°C wurde ^1H NMR – spektroskopisch im Zeitverlauf verfolgt; wir bestimmten dabei die Konzentrationen an **5a** und **5k** wegen Überlappung nicht. Die Abb.30 läßt den Geschwindigkeits – Vorsprung der Bildung von **80a** vor **81a** erkennen. Nach ca. 1 h waren nur noch 13 μmol Dipol **5a** vorhanden. Da Monothion im Überschuß vorlag, würde man erwarten, daß das restliche **5a** rasch abreagiert. Stattdessen blieb die Konzentration von **5a** über weitere 6 h konstant, während die von **80a** langsam ab- und die von **81a** zunahm. Das Probenröhrchen wurde dem Wärmebad entnommen; nach 1 Tag bei Raumtemperatur war **5a** ^1H NMR – spektroskopisch nicht mehr nachweisbar. Wenn **5a** weitgehend verbraucht ist, erhält die langsame Bildung von **81a** (Weg B) den nötigen 1,3 – Dipol bis zur Gleichgewichts – Einstellung aus der Umkehrung des Reaktionswegs A (Abb.31). Erhitzte man jetzt für 11 h auf 100°C, nahm die Konzentration von **80a** kräftig ab und die von **81a** stark zu. **5a** war nun wieder im Reaktionsgemisch vorhanden.

Wenn die Übertragung des Thiobenzaldehyds reversibel stattfindet, muß der Weg zum Cycloaddukt **81a** auch, beginnend beim neuen 1,3 – Dipol **5k** und **80a**, begehbar sein. Eine 0.13 M Lösung von **5k** und **80a** in CDCl_3 , die ca. 0.5 Äquiv. an **5a** enthielt, wurde auf 100°C erwärmt. Nach 105 min waren nur mehr 86% **80a** vorhanden; dafür waren 12% in **81a** umgewandelt. Die Bildung von **81a** erfolgte nur bei Anwesenheit von **5a** im Reaktionsgemisch. Vermutlich ist diese Grundkonzentration an **5a** nötig, um das entstehende **79a** wirksam abzufangen (Abb.31).

Die Sulfhydrogenolyse von **5k**, also die Umkehr der Bildung aus **65** und **79a**, ließ sich qualitativ nachweisen. Nach 10 min Einleiten von H_2S in **5k** in CDCl_3 zeigte sich die typische Monothion – Farbe; im ^1H NMR – Spektrum fand man die Signale des Pyrazolidons.

Die erste Sichtung der Ergebnisse veranlaßte uns zunächst, einen Reaktionsmechanismus über Weg B + C (Abb.31) zu formulieren: So würde primär das Cycloaddukt **81a** entstehen, dessen Cycloreversion Thiobenzaldehyd (**85a**) liefert, der sofort von **5a** unter Bildung von **80a** abgefangen würde. Als zweites Bruchstück der Spaltung wäre das

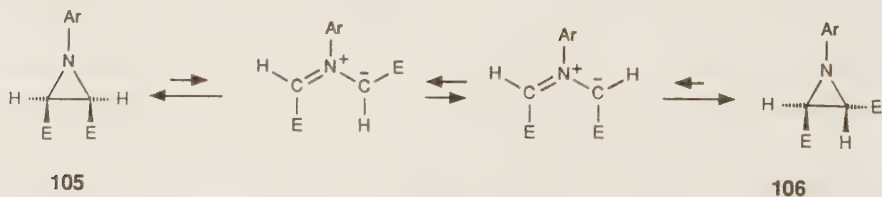
energetisch ungünstige Azomethin-imin **96** zu erwarten, wenngleich es für dessen Auftreten keine experimentellen Anhaltspunkte gab. Der Weg von **5a** und **79a** zu **96** wäre dann eine 1,3-Dipol-Metathese, wie sie z.B. dem Criegee-Mechanismus der Ozonolyse zugrundeliegt. Dieser Weg *B + C* (Abb.31) verwickelt aber in unlösbare Widersprüche. Da isoliertes **81a** nur sehr langsam mit und ohne **5a** in **80a** übergeht (Abb.32), kann es nicht Vorstufe für die rasche Bildung von **80a** (Abb.30) sein. Damit scheidet der Weg *C* für die Bildung von **5k** und seiner Folgeprodukte aus.



Eine Reaktion, die Weg *B + C* (Abb.31) analog ist, fand K. BURGER. Das cyclische Azomethin-imin **100** geht mit C-Nitroverbindungen ⁹⁷⁾ eine 1,3-Dipol-Metathese ein, die zu Hexafluoraceton und dem Azimin **101** führte. Überraschenderweise wurden bei der Umsetzung des konjugierten Azomethin-imins **103**, das den C-Terminus im Unterschied zu **100** am anderen Stickstoffatom des Heterocyclus trägt, mit C-Nitroverbindungen identische Produkte erhalten, deren Bildung nun mit der Freisetzung von 4,4,4-Trifluor-3-trifluormethyl-2-butenal gekoppelt war ⁹⁷⁾. Eine Röntgenstrukturanalyse ⁹⁸⁾ sicherte das Azimin **101**. Für $\text{R} = \text{C}_6\text{F}_5$ stellten die Autoren die Azimine **101** und **104** analysenrein her. Da eine Umlagerung $\text{101} \rightleftharpoons \text{104}$, $\text{R} = \text{C}_6\text{F}_5$, nicht nachweisbar war, schlossen die Autoren die Triaziridin-Zwischenstufe **102** für die thermische Umwandlung $\text{104} \rightarrow \text{101}$ aus, boten aber keine mechanistische

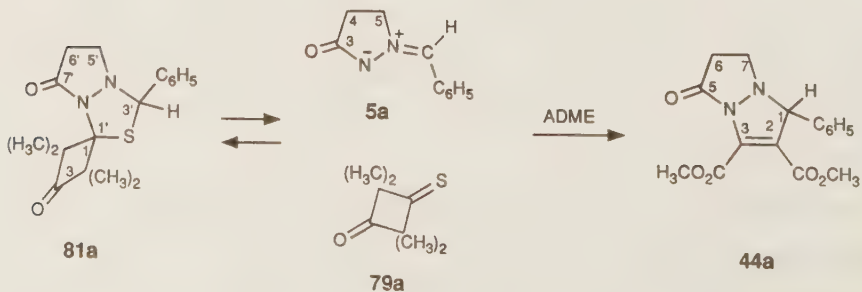
Alternative an. Photochemisch aus Aziminen hergestellte Triaziridine waren bis etwa 80°C stabil; Thermolyse führte zu den beiden Aziminen etwa im Verhältnis 1:1. Burger nutzte die Dipol – Metathese präparativ zur Erzeugung neuer 1,3 – Dipole, die wahlweise den Terminus an einem der beiden Stickstoffatome tragen ⁹⁹⁾.

Im Einklang mit den Erwartungen ist bei den Azomethin – iminen der Pyrazolid – 3 – on – Reihe die Verknüpfung über N – 1 bevorzugt; nur beim Typ 5 trägt der Acylrest zur Stabilisierung der Anionladung bei. Man müßte daher eine vollständige Umlagerung 96 → 5k im Rahmen des – wenig wahrscheinlichen – Weges B + C annehmen (Abb.31).



E = CO₂CH₃; Ar = p-CH₃OC₆H₄

Eine photochemische Diaziridin – Bildung aus Pyrazolid – 3 – on – azomethin – iminen mit wahlweise thermischer oder photochemischer Rückkehr zum Azomethin – imin ist bekannt ⁴⁶⁾. Ein thermischer Ringschluß zum Diaziridin unterliegt nicht etwa dem Orbitalsymmetrieverbot.



HUISGEN et al. ¹⁰⁰⁾ stellten das thermische Gleichgewicht zwischen den Aziridinen 105 und 106 über die offenkettigen Azomethin – ylide bei 100 – 120°C ein. Blitzspek-

troscopische Studien lehrten, daß die Azomethinylide bei der Recyclisierung Barrieren von 21 bzw. 22 kcal mol⁻¹ zu überwinden haben.

Die Rotfärbung von **81a** am Schmelzpunkt gab den ersten Hinweis, daß auch die Cycloreversion zu Monothion **79a** und **5a** als Reaktionsweg möglich ist. 14 - Stündiges Erwärmen von **81a** mit ADME auf 60°C lieferte 82% **44a**; der 1,3 - Dipol **5a** wurde also auf ADME übertragen. Die ¹H NMR - Signale von **81a** waren verschwunden; in der roten Lösung trat bei δ 1.35 das Singulett des Monothions **79a** auf.

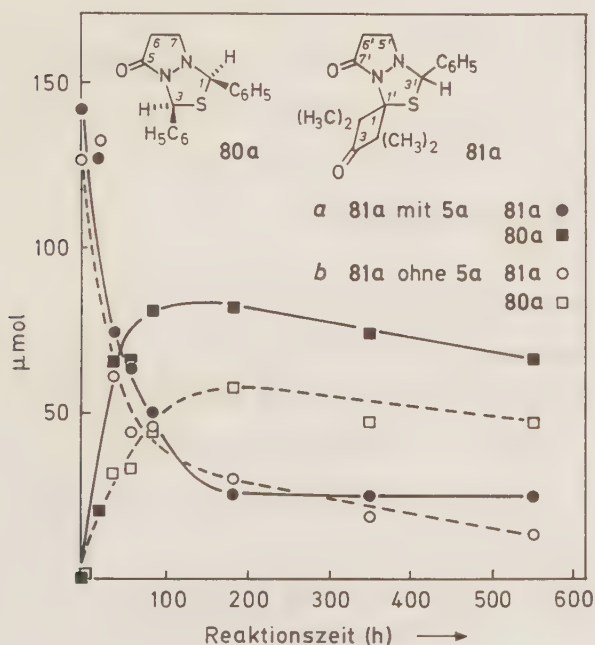


Abb.32 Reaktion von **81a** mit (a) und ohne (b) **5a** - Zusatz in CDCl₃ bei 60°C

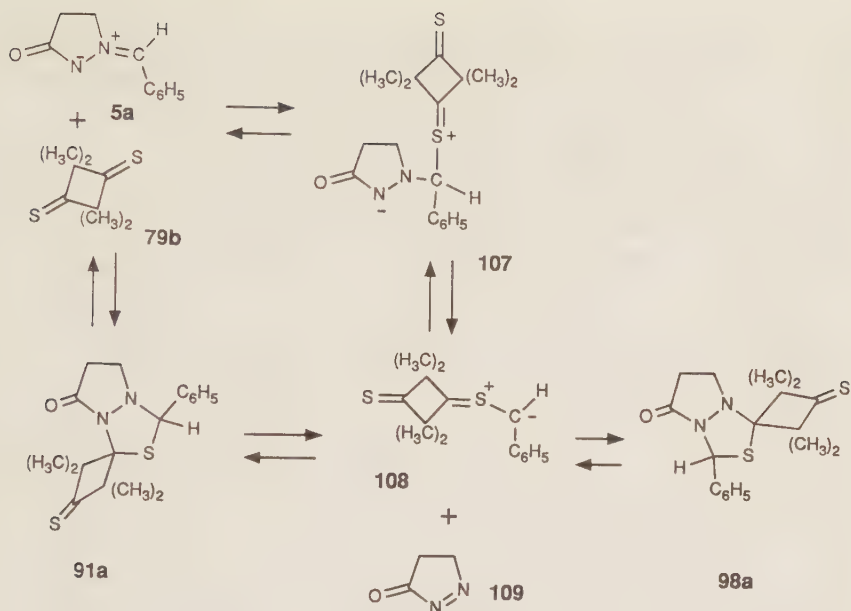
Können auch vom Cycloaddukt **81a** aus die Gleichgewichte eingestellt werden? Die Spiroverbindung **81a** wurde mit und ohne **5a** - Zusatz auf 60°C erwärmt. Wie Abb.32 zeigt, war die Abnahme von **81a** unabhängig davon, ob **5a** zugesetzt wurde oder nicht. Dagegen profitierte die Bildung von **80a** vom Zusatz von **5a**. Bei beiden Versuchen war

während der gesamten Reaktion Monothion **79a** und **5a** im ^1H NMR - Spektrum nachweisbar.

Wir vermuten als ersten Schritt die 1,3 - dipolare Cycloreversion von **81a** in **5a** und Monothion **79a**. Die Bildung von **80a** erfolgt wie oben beschrieben. Welche Rolle spielt der bei Versuch a (Abb.32) zugesetzte 1,3 - Dipol **5a**? Wenn die Reaktionsgeschwindigkeit der Cycloaddition $\text{5a} + \text{79a} \rightarrow \text{81a}$ klein gegenüber derjenigen konkurrierender Reaktionen ist, sollte **5a** den Zerfall von **81a** nicht verlangsamen. Es ist bekannt, daß freier Thiobenzaldehyd (**85a**) zum 2,4,6 - Triphenyl - 1,3,5 - trithian trimerisiert ⁸⁶). Dies geschieht vermutlich in Konkurrenz zum Einfangen seitens des 1,3 - Dipols **5a**; die erhöhte **5a** - Konzentration im Versuch a steigert die **80a** - Ausbeute von 46% (Versuch b) auf 57%. Nach vielen Tagen stellte sich unter ständiger Ausbeute - Minderung ein Verhältnis von **80a** zu **81a** von ca. 75:25 ein, das in der Größenordnung der Produktverhältnisse bei den Cycloadditions - Versuchen (Kap.6.1.1) liegt.

6.4.3 Umsetzungen des Dithions **79b**

Bei der Umsetzung von **5a** mit Dithion **79b** bei 60°C trat die Bildung des normalen Cycloaddukts **91a** (7%) und des Thiadiazolins **80a** (42%) hinter der des Umlagerungsprodukts **92a** (51%) zurück (Abb.31); das "inverse" Addukt **98a** ist als Vorstufe von **92a** wahrscheinlich. Der wohl wieder auf dem Weg A neu entstandene Dipol **5l** übernimmt Thiobenzaldehyd zu **98a** und wird dabei verbraucht. **98a** ist ein "inverses" Cycloaddukt, weil gegenüber dem "normalen" Cycloaddukt **91a** die Substituenten an C - 1' und C - 3' vertauscht sind. Im nächsten Schritt wird der Cyclobutanring zur zwitterionischen Verbindung **99** geöffnet; dabei entsteht ein Iminium - ion und die negative Ladung wird vom Thiocarbonyl - Schwefel übernommen. Nach Rotation wird der Thietanring der Verbindung **92a** geschlossen. Offensichtlich ist der Übergang der CS - Doppelbindung (**98**) in die CC - Doppelbindung (**92**) mit einer Zunahme der Bindungsenergie verbunden.



Die Umsetzungsprodukte von **5a** mit Thiobenzophenon (Kap.6.4.4) weisen auf eine mechanistische Alternative. Möglicherweise entsteht aus **91** durch Cycloreversion – vielleicht zweistufig über **107** – das 1-Pyrazolin-3-on und das Thiocarbonyl-ylid **108**. Aus der Rekombination von **108** an **109** in umgekehrter Richtung könnte **98a** hervorgehen, das sich wie oben beschrieben umlagern würde.

Erwärmte man eine je 0.13 M Lösung von **91a** und **5a** auf 60°C, nahm rasch die Konzentration von **80a** und langsam die von **92a** zu (Abb.33). Die Konzentration von **91a** fiel in ca. 6 d auf einen Gleichgewichtswert von 9%. Die höchste Konzentration von **80a** wurde mit 62% bereits nach einem Tag erreicht, um dann langsam auf 58% nach 6 Tagen geringfügig abzusinken. Während der gesamten Reaktion war **5a** im Reaktionsgemisch vorhanden. Das Dithion **79b** (δ 1.40) war nicht ^1H NMR – sichtbar und auch nicht DC – nachweisbar. Vermutlich liegt bei der hohen Konzentration des 1,3-Dipols **5a** das Gleichgewicht stark auf der Seite der Produkte **91a** und **92a**. Der erste Schritt ist die Rückreaktion von **91a** in **5a** und Dithion **79b**. Die weitere Umsetzung erfolgt wie für die Cycloadition beschrieben (Abb.31).

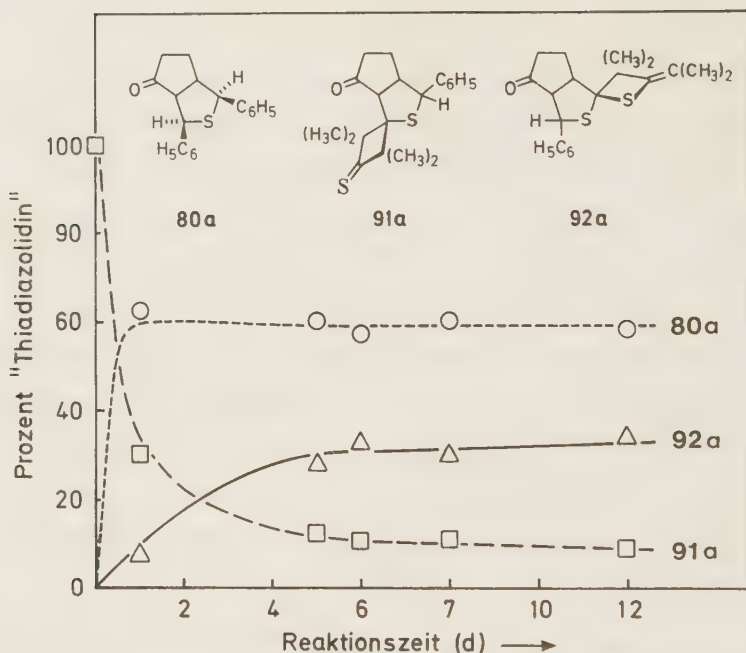


Abb.33 Umsetzung von 0.13 M Cycloaddukt **91a** mit 0.13 M **5a** bei 60°C in CDCl₃

Unter geeigneten Bedingungen kann man die Cycloreversion von **91a** zu **5a** und Dithion **79b** sichtbar machen. Als äquimolare Mengen von **91a** und ADME auf 60°C erwärmt wurden, waren nach 10 Tagen die ¹H NMR – Signale von **91a** verschwunden. Es wurden 99% **44a** gefunden und bei δ 1.28 trat ein starkes Singulett auf, das dem Dithion (δ 1.40) zugeordnet wurde.

Gelingt die Gleichgewichts – Einstellung auch von der Seite des Umlagerungsproduktes **92a**? Sowohl mit als auch ohne Zusatz des 1,3 – Dipols **5a** fand eine Umwandlung statt (Abb.34). Nach etwa 10 h sind Gleichgewichte angenähert und nachfolgende Konzentrations – Minderungen sind auf Nebenreaktionen zurückzuführen. Ich nehme an, daß **92a** über **98a** in die Cycloreversion eintritt, die zu Thiobenzaldehyd (**85a**) und **5l** führt. Der

Thiobenzaldehyd wird vom zugesetzten **5a** unter Bildung von **80a** aufgenommen. In die Verbindung **80a** gehen letztlich die Benzyliden - Reste zweier Moleküle **5a** ein. Bemerkenswert ist das rasche Absinken der **92a** - Konzentration in Gegenwart des 1,3 - Dipols **5a**; dessen Verbrauch geht mit der Entstehung von **80a** parallel. Die geringe Umsetzung von **92a** ohne **5a** - Zusatz (Abb.34) läßt einen energetischen Vorzug von **92** im Gleichgewicht vermuten.

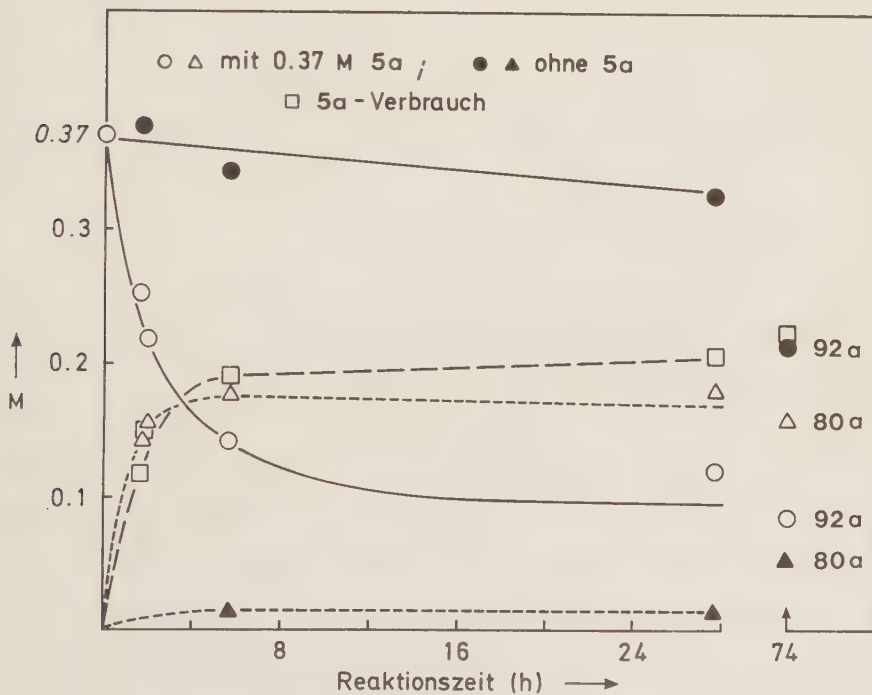
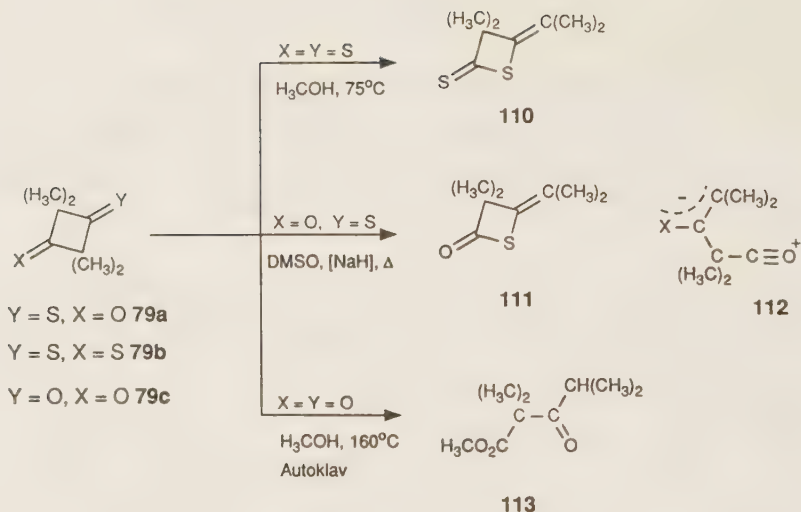


Abb.34 Umsetzung von 0.37 M **92a** in CDCl_3 bei 60°C mit und ohne 0.42 M 1,3 - Dipol **5a**

Bei beiden Versuchen war das Absorptionssignal des Dithions **79b** bei δ 1.40 sichtbar. Im Anschluß an die NMR - Messungen fand ich dünnenschichtchromatographisch **92a** und **80a**, aber kein Dithion - Addukt **91a**.



Warum fanden wir kein **92a** entsprechendes Umlagerungsprodukt bei der Monothion-Umsetzung? ELAM und DAVIS stellten beim Erwärmen von Dithion **79b** teilweise Umlagerung zum Dithiolacton **110** fest¹⁰⁴). Diese Reaktion entspricht formal unserer Umlagerung **98** → **92**. Aus dem Monothion **79a** wurde mit Natriumhydrid in DMSO das Thiolacton **111** erhalten. Anders reagierte 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutan-dion **79c**¹⁰¹). Beim Erwärmen in Methanol oder schneller mit basischem Katalysator erhielt man 2,2-Dimethyl-3-oxo-valeriansäure-methylester (**113**); dabei reagiert das formale Zwitterion **112** ($X = O$) mit Methanol. Im Falle des Monothions ($X = O, Y = S$) wird über das Zwitterion **112** ($X = S$) ausschließlich **111** gebildet. So bleibt die stabilere $C = O$ -Bindung erhalten (π -Anteil $C = O$ 93 kcal; $C = S$ 55 kcal)¹⁰²).

Bei der Umsetzung des 2,4,6-Trimethylbenzyliden-pyrazolidons (**5d**) mit Dithion **79b** bei $25^\circ C$ fand ich 62% **92d**, 20% **5l** und 20% **80d** (Abb.31). Als ich obige Reaktion bei $60^\circ C$ wiederholte, fand ich als weiteres Produkt 6% **91d**. Warum findet man **91d** nur bei der erhöhten Temperatur?

Die Geschwindigkeitskonstanten 1,3-dipolarer Cycloadditionen – hier **5d** + **79b** – pflegen kleine Temperaturkoeffizienten zu besitzen. Wir vermuten, daß analog zur Umsetzung von **5a** mit Monothion **79a** (Abb.30) die Bildung von **80d** auf dem Weg A (Abb.31) der Cycloaddition zu **91d** den Rang abläuft (Weg B; Abb.31) und den Dipol **5d** verbraucht. **5d** für die langsame Bildung von **91d** stammt jetzt aus der Umkehrung von Weg A (Abb.31), wobei der Zerfall von **80d** über Weg A um so schneller erfolgt, je höher die Temperatur ist.

6.4.4 Umsetzungen des Thiobenzophenons

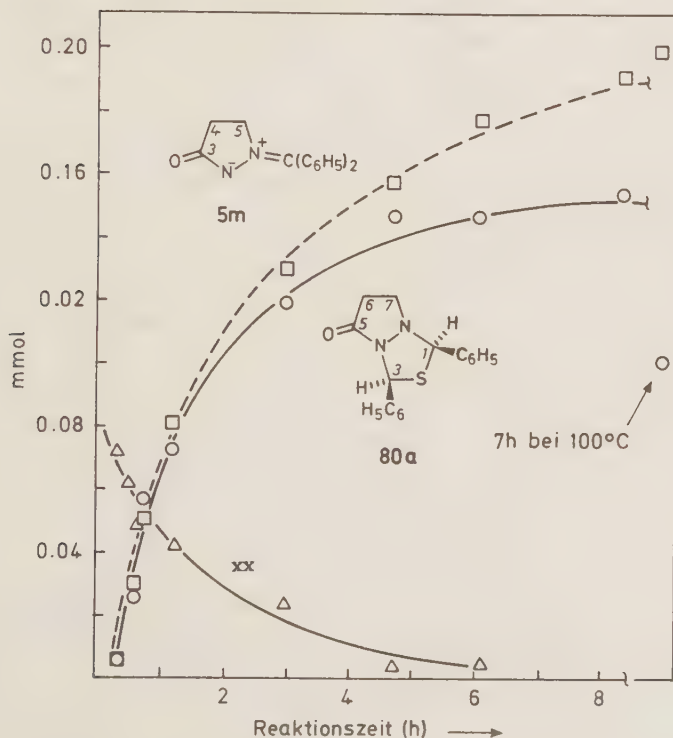


Abb.35 Umsetzung von 0.327 mmol **5a** mit 0.50 mmol Thiobenzophenon in 0.5 ml CDCl_3 bei 80°C

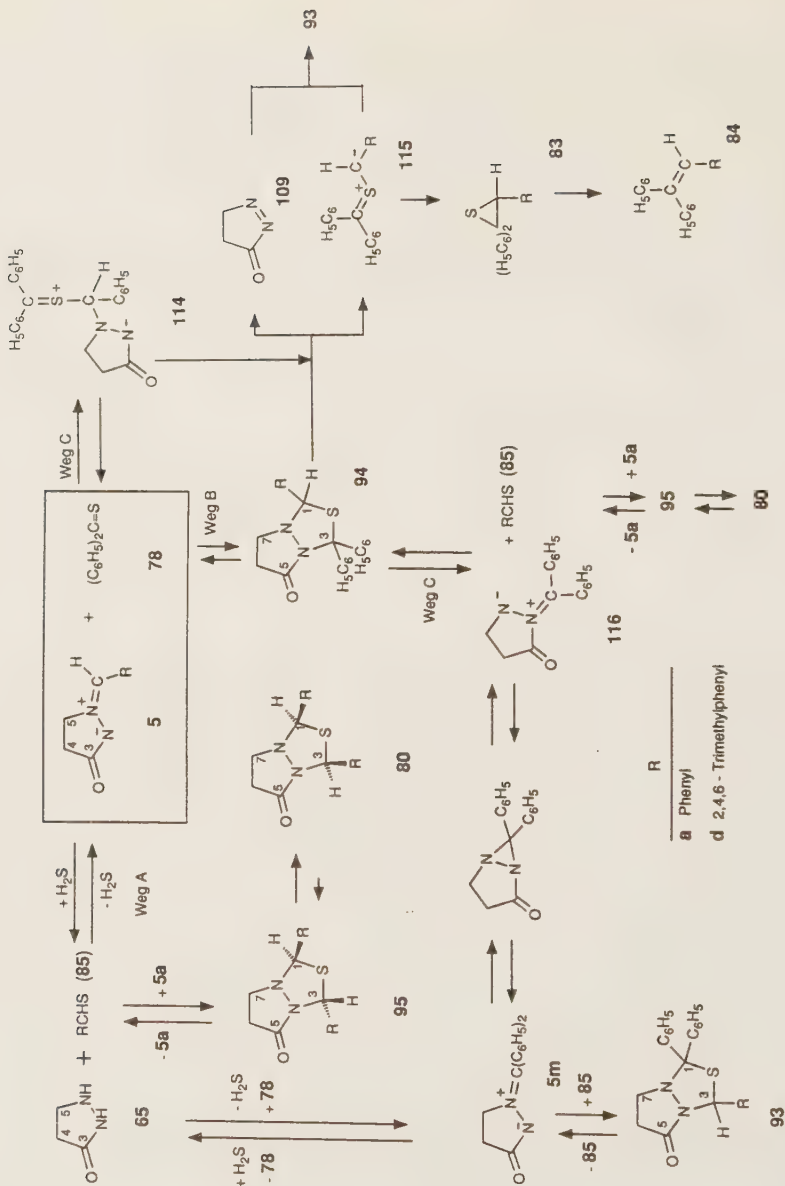


Abb.36 Mechanismus der Reaktion von **5** mit Thiobenzophenon (**78**)

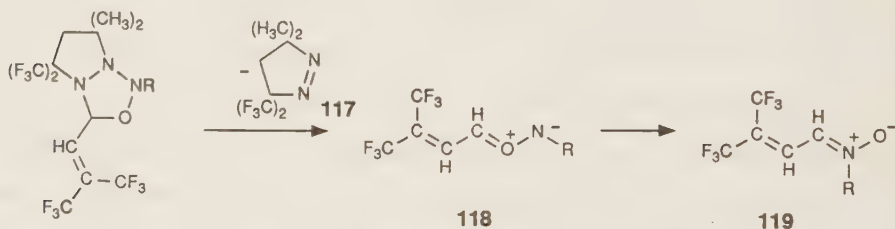
Die Umsetzung von **5a** mit 1.5 Äquivalent Thiobenzophenon (**78**) bei 80°C beobachteten wir mittels ^1H NMR – Spektroskopie (Abb.35). Nach 6 h erreichte die Ausbeute an **80a** 90%, bezogen auf den Benzyliden – Rest von **5a**; 55% **5m** nach 8 h beziehen sich dagegen auf den Pyrazolidon – Rest. Das Reaktionsgeschehen sollte dem bei Dithion **79b** (Kap.6.4.3) und Monothion **79a** (Kap.6.4.2) analog sein. Durch Spuren H_2S wurde ein kleiner Teil von **5a** in Pyrazolidon und Thiobenzaldehyd (**85a**) gespalten. **85a** bildete mit **5a** das Addukt **95**, das sich über Cycloreversion/Cycloaddition in das Stereoisomere **80a** umlagerte (Abb.36). Aus Pyrazolidon und Thiobenzophenon (**78**) entstand unter Rückbildung der katalytischen Menge H_2S der neue Dipol **5m** (58% nach 7 h). Diese Reaktion ist, wie Handversuche zeigten, reversibel. Das Singulett einer unbekannten Verbindung **xx** (δ 5.22), das am Beginn der Standardanalyse auffiel, wurde im Zeitverlauf kleiner.

Erwärmte man **5a** und Thiobenzophenon für 7 h auf 100°C (Abb.35), sank der Anteil an **80a** auf 61% und der am 1,3 – Dipol **5m** nahm auf 61% zu. Durch Cycloreversion wurde aus **80a** **5a** und Thiobenzaldehyd freigesetzt. Während der Thioaldehyd vermutlich trimerisierte, konnte **5a** nochmals in das Reaktionsgeschehen eingreifen und über den mehrstufigen Reaktionsweg **80a** und **5m** bilden.

Wir vermuten, daß das Cycloaddukt **94a**, analog zur Monothion – Umsetzung, erst bei höherer Temperatur vermehrt gebildet wird (Rückreaktion zu **5a** auf Weg A und Weg B; Abb.36). Möglicherweise ist ein Singulett bei δ 4.96, das nach Erwärmen auf 100°C auftrat, dem Cycloaddukt **94a** zuzuschreiben.

Die Umsetzung von **5a** mit Thiobenzophenon (**78**) wurde auch unter energischeren Bedingungen (20 h, 100°C) studiert. Das ^1H NMR – Spektrum zeigte nun die Signale von **5m** und **84a**; dagegen war **80a** nicht und das vermutete **94a** nur in geringer Menge erkennbar. Durch Säulenchromatographie erhielt man 45% Triphenylethylen (**84a**), 74% **5m** und 50% Schwefel. Analog zum Übergang **91a** $\rightarrow$ **108** + **109** (Kap.6.4.3), erleidet **94a** eine Cycloreversion (Dipol – Metathese), aus der **109** und Thiobenzophenon – S – benzyld (**115a**) hervorgehen; der Elektrocyclisierung zu Triphenylthiiran (**83a**)

folgt der Schwefel - Verlust. Über den Verbleib des möglicherweise entstandenen 1 - Pyrazolin - 3 - ons (**109**) wurden keine Hinweise gefunden. Eine ähnliche Spaltung ist literaturbekannt⁹⁸: Das Cycloaddukt von **104** an eine Nitrosoverbindung geht als Nebenreaktion eine Cycloreversion zu **119** und dem 1 - Pyrazolin **117** ein. **119** soll durch Umlagerung aus dem Carbonyl - imin **118** hervorgegangen sein.



Bei der Reaktion des Trimethylbenzyliden - pyrazolidons (**5d**) mit Thiobenzophenon (**78**) bei Raumtemperatur bot die Isolierung von 8% des Cycloaddukts **93d** - leider nur unzureichend gesichert - neben 52% **80d** eine Besonderheit; die ^1H NMR - Analyse zeigte darüberhinaus noch **5m** an. **93d** bildet sich reversibel aus dem 1,3 - Dipol **5m** und 2,4,6 - Trimethylthiobenzaldehyd (**85d**) oder durch Cycloaddition des Thiocarbonyl - ylids **115** an **109**. Beim Erwärmen von **93d** in CDCl_3 auf 100°C wurde die tiefblaue Farbe des Thiobenzophenons beobachtet; 15% **5d** wurden als zweites Fragment gefunden. Der Löwenanteil von **93d** spaltete aber in Umkehr der Bildung Thiomesitylaldehyd ab und ging in **5m** (57%) über. **80d** war im ^1H NMR - Spektrum nicht sichtbar. Wie entsteht Thiobenzophenon?

Die Lösung von **5m** in CDCl_3 zeigte nach kurzem Einleiten von H_2S die Thiobenzophenon - Farbe und die ^1H NMR - Signale des Pyrazolidons. Vermutlich besteht der erste Schritt beim Erwärmen von **93d** im Abspalten von Thiomesitylaldehyd. Das Fragment **5m** wird durch katalytische Mengen H_2S in Pyrazolidon und Thiobenzophenon (**78**) gespalten und das Pyrazolidon reagiert mit Thiomesitylaldehyd zu **5d** unter Rückbildung von H_2S .

EXPERIMENTELLER TEIL

7 Allgemeine Arbeitsmethoden

Physikalische Meßgeräte

Kernresonanzspektrometer WP80 (Bruker) bzw. WP80 – DS – ASPECT 2000 (Bruker) für ^1H – und ^{13}C NMR – Spektren; einzelne ^1H NMR – Spektren mit AM 360 (Bruker). Bei allen ^1H und ^{13}C NMR – Spektren diente Tetramethylsilan als interner Standard. Die Auswertung der Spektren erfolgte, wenn nicht anders angegeben, nach erster Ordnung. Kopplungsmuster bei Teilspektren höherer Ordnung wurden in einigen Fällen zur leichteren Unterscheidung als Dublett oder Triplett angesprochen, wobei Feinstrukturen vernachlässigt wurden.

IR – Spektrometer Perkin – Elmer, Modell 125; Bruker IR – Fourier – Spektrometer, Typ IFS45. UV – Spektrometer Zeiss DMR10. Massenspektrometer MS 902 (AEI, Manchester). Diffraktometer Syntex P3, Enraf Nonius Cad4; Auswertung mit Shelxtl oder Multan und Shelx76. Schmelzpunkts – Meßgerät Büchi SMP – 20; Reichert Thermovar Mikroheiztisch; die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Lösungsmittel

Für kinetische Messungen wurde CDCl_3 über bas. Aluminiumoxid (Akt.Stufe I) chromatographiert und anschließend destilliert. CH_2Cl_2 für die Stereospezifitätsversuche wurde 2 h über P_2O_5 unter Rückfluß gekocht und dann destilliert. Die HPLC – Lösungsmittel waren käufliche Präparate (Lösungsmittel für Chromatographie): THF (Aldrich), Cyclohexan (Merck), Essigester (Merck).

Chromatographie

Zur Säulenchromatographie (SC) wurde Kieselgel ICN SiliTech 63 – 200 (ICN Biomedicals) verwendet, dem 1% Fluoreszenzfarbstoff A5 grün/1 (Leuchtstoffwerk GmbH & Co.) zugesetzt wurde. Als Chromatographiesäulen dienten am Ende verjüngte Quarzrohre ($\varnothing$ 2 cm und 4 cm), die die Detektion der Produktzonen mit einer UV – Handlampe gestatteten. Kleine Chromatographiesäulen stellte man aus Tropfrohren her; das

Adsorbens wurde ca. 5 cm hoch eingefüllt.

Präparative Dickschichtchromatographie (PDC) erfolgte auf mit Kieselgel 60 PF₂₅₄ + 366 (Merck) beschichteten Glasplatten (20x20 cm).

Die R_f -Werte bestimmte man auf DC - Alufolien (Kieselgel 60 F₂₅₄; Merck).

Photochemische Isomerisierungen

Die Bestrahlungen wurden in einem Rayonet-Reaktor Typ RS mit Niederdruck-Quecksilberdampflampen durchgeführt. Als Lösungsmittel diente mit Argon gesättigtes Cyclohexan (Merck p.A.) und als Reaktionsgefäß ein 750 ml Quarzrohr.

HPLC - Experimente

Hochdruckflüssigkeitschromatograph Modell 830 (DuPont); Waters Associates Modell 440; Absorbance Detector Modell 510 (Waters); der UV - Detektor besaß von geringster (Verstärkung 5.12) bis höchster Empfindlichkeit (0.005) eine Verstärkung um Faktor 1024. Als Trennsäulen dienten Stahlsäulen der Fa. DuPont (250 x 4.6 mm und 250 x 21.2 mm, Zorbax - Sil). Als Vorsäulen - Adsorbentien wurden verwendet: Perisorb A (Merck), LiChrosorb (Merck), Zorbax - Sil (DuPont). Die HPLC - Pumpe wurde mit einer Fließgeschwindigkeit von 1.5 ml/min betrieben.

Die R_f -Werte bestimmte man auf DC - Folien mit Kieselgel 60 F₂₅₄ HPTLC (Merck). Die für die HPLC - Versuche verwendeten Glasgeräte reinigte man kurz vor Gebrauch nacheinander mit Aceton, dest. Wasser, Caro'scher Säure, dest. Wasser; mit Aluminiumfolie verschlossen, wurden sie bei 150°C im Trockenschrank über Nacht getrocknet. Der UV - Detektor war auf 254 nm für die Stereospezifitäts - Untersuchungen bzw. 302 nm für die Nitrostyrol - Analyse eingestellt; angeschlossen war ein DATA - Terminal (730 DATA Modul) mit Schreiber. Es wird im folgenden nicht darauf hingewiesen, ob den berechneten Daten Maschinenintegrale des DATA - Terminals zugrunde liegen oder ob die Auswertung per Hand mit Planimeter erfolgte. Stichproben zeigten, daß beide Methoden äquivalent sind.

Apparatives

Wenn nicht anders vermerkt, wurden die Umsetzungen in abgeschmolzenen Glasampullen durchgeführt. Die Standardversuche erfolgten bis auf gekennzeichnete Ausnahmen in abgeschmolzenen NMR – Röhren.

Abkürzungen

Acetylendicarbonsäure – dimethylester (ADME), Tetrahydrofuran (THF), 1,4 – Diaza [2.2.2]bicyclooctan (DABCO), Retentionszeit (t_R), Retentionswert (R_f), m – Chlor – perbenzoesäure (m – CPBS), 2,2,4,4 – Tetramethylcyclobutanon – 3 – thion (Monothion), 2,2,4,4 – Tetramethylcyclobutan – dithion (Dithion), Säulenchromatographie (SC), Dünnschichtchromatographie (DC), Dickschichtchromatographie (PDC).

8 Ausgangsverbindungen

Thioketone

Thiobenzophenon (78) ¹⁰³⁾ wurde aus Benzophenon und dem Dimeren von p – Methoxyphenyl – thiophosphinsulfid (Lawesson – Reagens) in Toluol hergestellt. Die Reinigung geschah durch SC mit Pentan/Methylenchlorid 9:1; Ausb. 90%, Schmp. 53°C (Lit. ¹⁰⁴⁾ 53°C).

2,2,4,4 – Tetramethylcyclobutanon – 3 – thion 79a ¹⁰⁴⁾

2,2,4,4 – Tetramethylcyclobutan – 1,3 – dithion 79b ¹⁰⁴⁾

1,3 – Dipole und Vorstufen

3 – Iminopyrazolidin ⁴²⁾. Die Umsetzung von Hydrazinhydrat und Acrylnitril zum 1 – Cyan – 2 – hydrazino – ethylen gelang zu 97%. Die Cyclisierung und Fällung als Sulfat führte, wenn man gemäß Vorschrift ein Hydrogensulfat – also ein Molekül Iminopyrazolidin und ein Molekül Schwefelsäure – der Ausb. – Berechnung zugrundelegte, zu 133% und bei der Wiederholung zu 122 bzw. 136%. Das im Exsiccator über P₂O₅ getrocknete Produkt zeigte im ¹H NMR – Spektrum eine größere Menge an Ethanol. Beim Trocknen nach Vorschrift (80°C über Nacht) schmolz das Produkt zu einem klaren Öl, ohne den Alkohol zu verlieren und kristallisierte beim Abkühlen

langsam wieder aus. Die farblosen klebrigen Kristalle besaßen Schmp. 239 – 240°C (Lit. ⁴²) 144 – 145°C).

3 – Pyrazolidon – hydrochlorid ⁴²). Bei der Ausb. – Berechnung wurde ein Iminopyrazolidin – hydrogensulfat mit zwei Molekülen Ethanol zugrundegelegt. Das grobkristalline, farblose Material fiel schmelzpunktsrein (202 – 205°C, geschlossene Kapillare; Lit. ⁴²) 200 – 205°C) in 64proz. Ausb. an.

1 – Benzylidenpyrazolid – 3 – on – betain (5a) ³¹). Pyrazolidon wurde in Methanol (abs.) mit Natrium – methanolat aus seinem Salz freigesetzt und mit Benzaldehyd umgesetzt. Der blaßgelbe Kristallkuchen (80% Ausb.) wurde mehrmals unter Argon bis zur Schmelzpunkts – Konstanz aus abs. Ethanol umkristallisiert; Schmp. 203 – 205°C (Lit. ³¹) 205 – 208; Lit. ⁴⁹) 214°C).

(W0) 4.476 mg Subst.; 11.296 mg CO₂, 2.290 mg H₂O;

2.798 mg Subst.; 0.404 ml N₂ bei 25°C/725Torr.

C₁₀H₁₀N₂O Ber. C 68.95 H 5.79 N 16.08

(174.20) Gef. C 68.87 H 5.73 N 15.78

1 – (9 – Anthrylmethyliden) – pyrazolid – 3 – on (5c) ⁴⁶). Das Rohprodukt der Umsetzung von Pyrazolid – 3 – on mit 9 – Anthracenaldehyd enthielt laut ¹H NMR – Spektrum noch Aldehyd. Auf einer Fritte wurde der Aldehyd zum großen Teil mit CH₂Cl₂ aus dem Kristallkuchen ausgewaschen. Nach Umkristallisation aus Methanol fiel der 1,3 – Dipol in leuchtendgelben Nadeln an; Ausb. 10%, Schmp. 244 – 261°C. Nochmaliges Umkristallisieren lieferte ein analysenreines Präparat mit Schmp. 260 – 262°C (Zers.) (Lit. ⁴⁶) 274°C Zers.).

(D5/1) 4.016 mg Subst.; 11.583 mg CO₂, 1.830 mg H₂O;

3.186 mg Subst.; 0.293 ml N₂ bei 24°C/731Torr.

C₁₈H₁₄N₂O Ber. C 78.81 H 5.14 N 10.21

(274.31) Gef. C 78.71 H 5.10 N 10.17

1-(2,4,6-Trimethylbenzyliden)-pyrazolid-3-on (5d) stellte man analog **5a** ³¹⁾ her; farblose, derbe Spieße in 54% Ausb.; Schmp. 199 – 200°C (CHCl₃/Pentan).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.50 (s; –CH=N), 6.71 (s; 5'–H, 3'–H), 4.45 (t; 5–H₂), 2.63 (t; 4–H₂), 2.21 (s; 4'–CH₃), 2.13 (s; 2'–,6'–CH₃).

MS (Direkt; 70 eV/150°C): m/z = 216 (M⁺; 18%), 215 (10%), 201 (100%), 200 (29%), 188 (21%), 185 (14%), 160 (24%), 159 (45%), 158 (15%), 148 (12%), 147 (94%), 146 (98%), 145 (83%), 144 (24%), 133 (13%), 132 (22%), 131 (41%), 130 (59%), 117 (28%), 116 (18%), 115 (26%), 105 (14%), 103 (14%), 91 (37%), 71 (23%), 65 (14%), 55 (73%).

(D3) 3.919 mg Subst.; 10.378 mg CO₂, 2.630 mg H₂O;

3.075 mg Subst.; 0.367 ml N₂ bei 25°C/720Torr.

C₁₃H₁₆N₂O Ber. C 72.19 H 7.46 N 12.95

(216.27) Gef. C 72.27 H 7.51 N 12.95

1-Isopropylidenpyrazolid-3-on (5b) ³¹⁾ wurde in 73proz. Ausb. hergestellt; Schmp. 153 – 154°C (Methanol); Lit. ³¹⁾ 156 – 160°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 4.22 (t; 5–H₂), 2.72 (t; 4–H₂), 2.31 und 2.21 (2s; 2 CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 182.2 (s; C–3), 148.2 (s; =C(CH₃)₂), 52.5 (t; C–5), 31.1 (t; C–4), 22.4 und 20.8 (2q; 2 CH₃).

(D2) 3.810 mg Subst.; 7.921 mg CO₂, 2.770 mg H₂O;

2.884 mg Subst.; 0.343 ml N₂ bei 25°C/712Torr.

C₆H₁₀N₂O Ber. C 57.11 H 7.99 N 12.68

(126.16) Gef. C 56.74 H 8.14 N 12.76

Diphenyldiazomethan ¹⁰⁵⁾

Dipolarophile

trans-β-Nitrostyrol (6) ¹⁰⁶⁾ wurde nach zweimaligen Umkristallisieren in 72% Ausb. erhalten (Schmp. 56 – 58°C; Ethanol). Das Produkt wurde destilliert (68°C Bad/10^{–3} Torr) und nochmals umkristallisiert; Schmp. 57 – 58°C (Lit. ¹⁰⁶⁾ 58°C).

cis- β -Nitrostyrol (64) ^{65,107}). 9.00 g (66.0 mmol) **trans- β -Nitrostyrol** wurden in 670 ml Cyclohexan (Merck p.A.) gelöst und durch halbstündiges Einleiten mit Argon gesättigt. Die klare Lösung bestrahlte man im Rayonet-Reaktor. Nach 47 h wurden 56% **cis-Nitrostyrol** neben 44% des **trans-Isomeren** gefunden. Nach Abziehen des Lösungsmittels trennte man 1.07 g des zurückbleibenden gelben Öles im mit Kieselgel gefüllten Nylonschlauch chromatographisch auf (Cyclohexan/Ether 9:1; R_f 0.36). Man erhielt 100 mg ^1H NMR-reines **64** (9%) und 600 mg (56%; **6**: R_f 0.44) **cis,trans-Gemisch**.

trans-Cycloocten ¹⁰⁸)

α -Cyan-zimtsäure-methylester (36) ¹⁰⁹). In einem Zweihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Magnetrührer wurden 17.3 g (100 mmol) Cyanessigsäure-methylester und 4.00 g (100 mmol) Natriumhydroxid in 100 ml Methanol bei 80°C (Bad) unter Rückfluß gekocht. Nach Lösen des Ätznatrons tropfte man 10.6 g (100 mmol) Benzaldehyd zu und ließ weitere 15 min unter Rückfluß kochen. Nun wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Kristallkuchen mit heißem CCl_4 durchgearbeitet. Aus der filtrierten Lösung kristallisierte **36** in breiten, farblosen Spießen aus; Ausb. 3.69 g (20%), Schmp. 89.0 – 89.5°C (CCl_4); Lit. ¹⁰⁹) 90 – 90.5°C.

Maleinsäure-dinitril ¹¹⁰)

Dicyanfumarsäure-dimethylester ¹¹¹)

9 1-Benzylidenpyrazolid-3-on und α,β -ungesättigte Carbonester und Nitrile

9.1 Acrylsäure-methylester

9.1.1 Präparative Umsetzung

2.00 g Dipol **5a** (11.5 mmol) und 18.2 g (239 mmol) Acrylsäure-methylester wurden 2 d bei 45°C gerührt. Nach Abdampfen des überschüssigen Dipolarophils erhielt man bei der anschließenden Destillation (195°C Bad/ 10^{-3} Torr) 2.33 g (78%) blaßgelbes Öl. Durch Vergleich der Integralf Flächen der Estersignale im ^1H NMR-Spektrum (CDCl_3 ;

12: δ 3.11, **13:** 3.60, **14:** 3.74, **15:** 3.72) wurde das Isomerenverhältnis (22:11:46:21) bestimmt. Der Vergleich mit dem Rohspektrum schloß eine Änderung des Isomerenverhältnisses während der Aufarbeitung aus. Durch PDC (THF/Cyclohexan 4:6) wurden **12** (R_f 0.14) und **13** (R_f 0.28) isomerenfrei erhalten, während **14** und **15** im Gemisch (R_f 0.24) isoliert wurden. Durch fraktionierte Kristallisation aus Ether ließen sich auch **14** und **15** trennen.

(1R*,2S*)-(±)-2,3,6,7-Tetrahydro-5-oxo-1-phenyl-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]-pyrazol-2-carbonsäure-methylester (12)

Derbe, farblose Spieße mit Schmp. 169–170°C (Ether).

^1H NMR (360 MHz, C_6D_6 ; Abb.2 und 4; Teilspektrum $\alpha-\text{H}_a$, $\alpha-\text{H}_b$, $\beta-\text{H}$ und $\gamma-\text{H}$ mit LAME simuliert): δ = 7.35–6.85 (m; C_6H_5), 3.90 (mc; 3- H_b), 3.75 (mc; 3- H_a), 3.11 (d; 1- H), 2.90 (mc; 2- H), 3.03–2.85 und 2.30–2.21 (2m; 7- H_2), 2.83 (s; OCH_3), 2.14–1.92 (m; 6- H_2); $^2\text{J}_{3a,3b}$ = –11.4 Hz, $^4\text{J}_{3a,1}$ = –0.03 Hz, $^3\text{J}_{3a,2}$ = 9.1 Hz, $^4\text{J}_{3b,1}$ = –0.02 Hz, $^3\text{J}_{3b,2}$ = 4.6 Hz, $^3\text{J}_{2,1}$ = 8.9 Hz. Die Entkopplung von $\alpha-\text{H}_b$ (δ 3.90) bzw. $\alpha-\text{H}_a$ (δ 3.75) ändert die Linienzahl und Linienform des $\beta-\text{H}$ bei δ 2.90. Ein analoges Doppelresonanzexperiment bei $\gamma-\text{H}$ (δ 3.11) ändert die Multiplizität bei $\beta-\text{H}$ im Vergleich zum ungestörten Spektrum.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.27 (s; C_6H_5), 4.17–3.37 (m; 5H), 3.11 (s; OCH_3), 3.00–2.46 (m; 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 173.1, 170.9 (2s; 2 CO), 134.7 (s; Phenyl-C), 128.4, 128.4, 127.8 (3d; 3 Phenyl-CH), 71.3 (d; C-1), 52.0 (d; C-2), 51.5 (q; OCH_3), 46.2, 43.1 (2t; C-7, C-3), 31.5 (t; C-6).

IR (KBr): ν = 1738 cm^{-1} st (C=O, Ester), 1691 st (C=O, Amid-I), 1495 w (Aromaten-Schwingung); 1169, 1357, 1209 st (C-O, fallende Intensität); 713, 705, 764, 771 m (C_6H_5 -Wagging); (CHCl_3): ν = 1740 cm^{-1} (C=O, Ester), 1680, mit Schulter bei 1700 (C=O, Amid).

(W1/I) 4.020 mg Subst.; 9.530 mg CO_2 , 2.230 mg H_2O ;

2.276 mg Subst.; 0.225 ml N_2 bei 23°C/733Torr.

$C_{14}H_{16}N_2O_3$ Ber. C 64.60 H 6.20 N 10.76
(260.28) Gef. C 64.69 H 6.21 N 11.00

$(1R^*, 2R^*)-(\pm)-2,3,6,7$ -Tetrahydro-5-oxo-1-phenyl-1*H*,5*H*-
pyrazolo[1,2-a]pyrazol-2-carbonsäure-methylester (13)

Farblose Blättchen; Schmp. 101–102°C (Ether).

1H NMR (360 MHz, C_6D_6 , Abb.2): δ = 7.35–7.05 (m; C_6H_5), 4.20 (dd; 3– H_b), 3.70 (d; 1–H), 3.28 (dd; 3– H_a), 3.11–3.02 (m; 2–H), 3.10 (s; OCH_3), 2.94–2.83 und 2.42–2.35 (2m; 7– H_2), 2.21–2.11 und 1.99–1.90 (2m; 6– H_2); $^2J_{3a,3b}$ = –11.4 Hz, $^3J_{3a,2}$ = 10 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 6.1 Hz, $^3J_{2,1}$ = 9.2 Hz. Einstrahlen bei γ -H (δ 3.70), α - H_a (δ 3.28) bzw. α - H_b (δ 4.20) führte zu Multiplizitätsänderungen des β -H (δ 3.11–3.02).

1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.29 (s; C_6H_5), 4.03 (mc; 3– H_b), 3.60 (s; OCH_3), 3.86–2.51 (m; 7H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 173.3, 171.5 (2s; 2 CO), 136.6 (s; Phenyl-C), 128.8, 128.6, 127.8 (3d; 3 Phenyl-CH), 71.6 (d; C-1), 54.6 (d; C-2), 52.3 (q; OCH_3), 45.9, 44.2 (2t; C-3, C-7), 31.3 (t; C-6).

IR (KBr): ν = 1735 cm^{-1} st (C=O, Ester), 1709 st, Schulter bei 1660 (C=O, Amid-I), 1490 w (Aromaten-Schwingung); 1215, 1207, 1180 st (C-O, fallende Intensität); 705, 751, 790, 775 m (C_6H_5 -Wagging); ($CHCl_3$): ν = 1735 cm^{-1} (C=O, Ester), 1705, 1680 Doppelsignal (C=O, Amid).

(W1/IV) 3.792 mg Subst.; 8.984 mg CO_2 , 2.070 mg H_2O ;
3.474 mg Subst.; 0.330 ml N_2 bei 26°C/734Torr.

$C_{14}H_{16}N_2O_3$ Ber. C 64.60 H 6.20 N 10.76
(260.28) Gef. C 64.66 H 6.11 N 10.47

$(1R^*, 3S^*)-(\pm)-2,3,6,7$ -Tetrahydro-7-oxo-3-phenyl-1*H*,5*H*-pyrazolo[1,2-a]-
pyrazol-1-carbonsäure-methylester (14)

Feine, farblose Nadeln; Schmp. 99.5–100.5°C (Ether).

¹H NMR (360 MHz, C₆D₆): δ = 7.30 – 6.85 (m; C₆H₅), 4.67 (mc; 1 – H_b), 3.29 (s; OCH₃), 2.93 (mc; 5 – H_a), 2.74 (mc; 3 – H), 2.39 – 2.15 (m; 2 – H₂, 5 – H_b), 2.12 – 1.91 (m; 6 – H₂); (³J_{2a,3} + ³J_{2b,3}) = 16.9 Hz, (³J_{1,2a} + ³J_{1,2b}) = 16.5 Hz. Strahlt man bei γ – H (δ 2.74) ein, so ändert sich die Multiplizität der β – H (δ 2.39 – 2.15). Das gleiche Ergebnis erzielt man bei einem Doppelresonanzversuch mit α – H (δ 4.67). Auch hier ändert sich die Multiplizität der β – H.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.27 (s; C₆H₅), 4.64 (mc; 1 – H), 3.75 (s; OCH₃), 3.60 – 3.36 (m; 2H), 3.12 – 2.20 (m; 5H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 174.3, 170.7 (2s; 2 CO), 136.9 (s; Phenyl – C), 128.8, 128.4, 127.6 (3d; 3 Phenyl – CH), 69.7 (d; C – 3), 54.4 (d; C – 1), 52.7 (q; OCH₃), 45.8, 41.4 (2t; C – 5, C – 2), 31.0 (t; C – 6).

IR (KBr): ν = 1748 cm⁻¹ st (C = O, Ester), 1700 st (C = O, Amid – I), 1494 w (Aromaten – Schwingung); 1288, 1266, 1116, 1110 st (C – O, fallende Intensität); 706, 756 m (C₆H₅ – Wagging); (CHCl₃): ν = 1735 cm⁻¹ (C = O, Ester), 1690 (C = O, Amid).

(W1/III) 4.872 mg Subst.; 12.103 mg CO₂, 2.660 mg H₂O;
2.838 mg Subst.; 0.274 ml N₂ bei 25°C/721Torr.

C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	Ber.	C 64.60	H 6.20	N 10.76
(260.28)	Gef.	C 67.79	H 6.11	N 10.49

(1R^{*},3R^{*}) – (±) – 2,3,6,7 – Tetrahydro – 7 – oxo – 3 – phenyl – 1H,5H –
pyrazolo[1,2 – a]pyrazol – 1 – carbonsäure – methylester (15)

Feine, farblose Blättchen; Schmp. 113.5 – 114.5°C (Ether).

¹H NMR (360 MHz, C₆D₆): δ = 7.40 – 6.87 (m; C₆H₅), 4.20 (mc; 1 – H_a), 3.75 (mc; 3 – H), 3.37 (s; OCH₃), 2.91 – 2.82, 2.61 – 2.51 (2m; 5 – H₂), 2.51 – 2.33, 2.26 – 2.13 (2m; 2 – H₂, 6 – H₂); (³J_{2a,3} + ³J_{2b,3}) = 16.5 Hz, (³J_{1,2a} + ³J_{1,2b}) = 10.0 Hz. Strahlt man bei α – H_a (δ 4.20) bzw. γ – H (δ 3.75) ein, ändert sich die Multiplizität für die β – H (δ 2.26 – 2.13).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.25 (s; C₆H₅), 4.35 (mc; 1 – H), 3.92 – 3.72 (m; 3 – H), 3.72

(s; OCH₃), 3.46 – 2.31 (m; 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 170.1, 165.9 (2s; 2 CO), 136.4 (s; Phenyl – C), 128.8, 128.4, 127.3 (3d; 3 Phenyl – CH), 68.0 (d; C – 3), 53.2 (d; C – 1), 52.8 (q; OCH₃), 51.5, 43.2 (2t; C – 5, C – 2), 35.8 (t; C – 6).

IR (KBr): ν = 1733 cm⁻¹ st (C=O, Ester), 1680 st, Schulter bei 1690 (C=O, Amid – I); 1291, 1162, 1151 1135 st (C – O, fallende Intensität); 765, 707 m (C₆H₅ – Wagging); (CHCl₃): ν = 1750 cm⁻¹ (C=O, Ester), 1680 (C=O, Amid).

(W1/II) 4.067 mg Subst.; 9.693 mg CO₂, 2.251 mg H₂O;

3.190 mg Subst.; 0.314 ml N₂ bei 23°C/733Torr.

C₁₄H₁₆N₂O₃ Ber. C 64.60 H 6.20 N 10.76

(260.28) Gef. C 65.04 H 6.19 N 10.95

9.1.2 Isomerisierung und Deuterierung der Cycloaddukte

Isomerisierung von 13

114 mg (438 μmol) **13**, 2.57 mg (47.6 μmol) Natrium – methanolat und 0.4 ml C₆D₆ wurden im 60°C – Bad erwärmt. Nach 48 h lag laut ¹H NMR – Spektrum **13** unverändert vor. **12** – erkennbar an der Esterbande bei δ 2.83 (C₆D₆) – war im ¹H NMR – Spektrum nicht sichtbar.

Isomerisierung und Deuterierung von 12

110 mg (423 μmol) **12**, 2.33 mg (43.1 μmol) Natrium – methanolat wurden in 0.4 ml C₆D₆ aufgeschlämmt. Nach 5 h bei 60°C war alles gelöst; im ¹H NMR – Spektrum traten die Flächen der Estergruppen von **12** und **13** im Verhältnis 4:96 auf. DC wies beide Verbindungen im Reaktionsgemisch nach (Cyclohexan/THF 6:4; **12**: R_f 0.09; **13**: R_f 0.17). Nach weiteren 48 h bei 60°C war das Estersignal von **12** im ¹H NMR – Spektrum nicht mehr zu sehen.

Die präparative Darstellung von an C – 2 deuteriertem **13** erfolgte aus **12** in Methanol – OD mit Methanolat. Zur Abtrennung des Methanols wurde über Kieselgel filtriert und das Adsorbens mit Chloroform eluiert. Deuteriertes **13** erhielt man nach

Abdestillieren des Lösungsmittels und Kristallisation aus Ether in 80% Ausb.; Schmp. 101 – 102°C (Cyclohexan/Essigester).

Das ^1H NMR – Spektrum lehrte, daß die Deuterierung nicht vollständig erfolgt war. Die Integralf Flächen der beiden 6 – H waren auf 13% bzw. 48% des nichtdeutierten **13** gesunken. Das Ausmaß des H,D – Austausches am 2 – H konnte wegen Überlagerung der Estergruppe nicht bestimmt werden.

Isomerisierung und Deuterierung von **14** und **15**

400 mg (1.54 mmol) **14** und 9.10 mg (168 μmol) Natrium – methanolat wurden ca. 15 min in 3 ml Methanol – OD zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels trennte man das Isomerengemisch durch Filtration über Kieselgel vom Methanolat ab. Der Integrationsflächenvergleich der Estersignale im ^1H NMR – Spektrum (C_6D_6 ; **14**: δ 3.29, **15**: δ 3.37) ergab ein Isomerenverhältnis der Verbindungen **14**:**15** von 82:18. Da die Estersignale im ^1H NMR – Spektrum (80 MHz) auf den Absorptionslinien von 5 – H_2 und 6 – H_2 aufsitzen, wurde zur Ermittlung des Isomerenverhältnisses auch das ^{13}C NMR – Spektrum des Diastereomerengemisches zur Hilfe genommen. Der Vergleich der Integrationsflächen der Phenyl – C (**14**: δ 136.9; **15**: δ 136.4) bzw. der C – 3 (**14**: δ 69.7; **15**: δ 68.1) ergab ein Isomerenverhältnis **14**:**15** von 84:16. Dabei wurde angenommen, daß die ^{13}C Integrale für korrespondierende C – Atome in Diastereomeren lediglich flächenproportional sind.

Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurden aus Ether 160 mg deuteriertes **14** (40%; Schmp. 99.5 – 100.5°C) nach Animpfen mit **14** erhalten. Die Mutterlauge wurde nicht weiter aufgearbeitet.

Das ^1H NMR – Spektrum zeigte eine unvollständige Deuterierung an. Die Integralf läche der 6 – H_2 war auf 23% des nichtdeutierten **14** gesunken. Das 2 – H wurde nahezu vollständig ausgetauscht.

Isomerisierung von 15

76.8 mg (296 μmol) 15 und 2.55 mg (47.1 μmol) Natrium-methanolat wurden mit 0.4 ml Methanol (abs.) 5 d im 60°C-Bad erwärmt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde in C_6D_6 aufgenommen. Die Flächen der Estersignale im ^1H NMR-Spektrum (C_6D_6 ; 14: δ 3.29; 15: δ 3.37) ergaben 82:18 für 14:15.

9.2 Methacrylsäure – methylester

1.77 g (10.2 mmol) 5a und 9.30 g (92.9 mmol) Methacrylsäure – methylester wurden in 15 ml CHCl_3 6 d bei Raumtemp. gerührt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand der Vakuumdestillation (175°C Bad/ 10^{-3} Torr) unterworfen: 1.96 g (73%) blaßgelbes Glas.

(W2) 3.690 mg Subst.; 8.916 mg CO_2 , 2.250 mg H_2O ;

2.928 mg Subst.; 0.273 ml N_2 bei 25°C/730 Torr.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ Ber. C 65.67 H 6.61 N 10.21

(274.31) Gef. C 65.94 H 6.83 N 10.26

Durch Vergleich der Integrale der Methylsignale von 16 (δ = 3.66) und 17 (3.78) in CDCl_3 wurde ein Verhältnis von 64:36 bestimmt. Das Rohspektrum vor der Destillation zeigte das gleiche Isomerenverhältnis. Durch PDC mit Ether (16: R_f 0.12; 17: R_f 0.17) war die Auftrennung des Diastereomerenmischungs möglich.

(1R*, 3R*)-(±)-2,3,6,7-Tetrahydro-1-methyl-7-oxo-3-phenyl-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-carbonsäure – methylester (16)

Blaßgelbes Öl.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.30 (s; C_6H_5), 3.66 (s; OCH_3), 3.66–2.38 (m; 7 H), 1.86 (s; CH_3).

^1H NMR (C_6D_6): δ = 7.35–7.03 (m; C_6H_5), 3.38 (s; OCH_3), 3.30 (mc; 3-H), 3.00–2.11 (m; 6-H₂, 5-H₂, 2-H₂), 1.85 (s; CH_3). Strahlt man bei δ 3.30 ein, ändert sich die Multiplizität im Bereich der β -Protonen bei δ 2.48–2.20; die AB-

Spektren werden noch von $\epsilon - H_2$ und $\xi - H_2$ überlagert.

^{13}C NMR ($CDCl_3$): $\delta = 172.3, 163.6$ (2s; 2 C=O), 136.5 (s; Phenyl-C), 128.7, 128.4, 127.2 (3d; 3 Phenyl-CH), 69.1 (d; C-3), 60.8 (s; C-1), 52.8 (q; OCH_3), 51.8, 51.0 (2t; C-2, C-5), 36.7 (t; C-6), 22.1 (q; CH_3).

IR ($CHCl_3$): $\nu = 1745\text{ cm}^{-1}$ (C=O, Ester), 1680 (C=O, Amid).

($1R^*, 3R^*$)-($\pm$)-2,3,6,7-Tetrahydro-1-methyl-7-oxo-3-phenyl-1H,5H-pyrazol[1,2-a]pyrazol-1-carbonsäure-methylester (17)

Blaßgelbes Öl.

1H NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.28$ (s; C_6H_5), 3.81 (mc; 3-H), 3.78 (s; OCH_3), 3.48 – 2.29 (m; 6- H_2 , 5- H_2 , 2- H_2), 1.70 (s; CH_3).

1H NMR (C_6D_6): $\delta = 7.37 - 6.92$ (m; C_6H_5), 3.81 (mc; 3-H), 3.50 (s; OCH_3), 3.17 – 1.82 (m; 6- H_2 , 5- H_2 , 2- H_2), 1.65 (s; CH_3). Strahlt man bei δ 3.81 ein, ändert sich die Multiplizität im Bereich der β -Protonen bei δ 2.26 – 1.93; die AB-Spektren werden noch von $\epsilon - H_2$ und $\xi - H_2$ überlagert.

^{13}C NMR ($CDCl_3$): $\delta = 171.8, 164.7$ (2s; 2 C=O), 136.7 (s; Phenyl-C), 128.8, 128.3, 127.2 (3d; 3 Phenyl-CH), 69.4 (d; C-3), 61.0 (s; C-1), 53.0 (q; OCH_3), 52.7, 51.9 (2t; C-2, C-5), 36.1 (t; C-6), 22.4 (q; CH_3).

IR ($CHCl_3$): $\nu = 1745\text{ cm}^{-1}$ (C=O, Ester), 1676 (C=O, Amid).

9.3 Crotonsäure-methylester

a. 509 mg (2.92 mmol) 5a und 588 mg (5.87 mmol) Crotonsäure-methylester wurden 29 d in 4 ml $CHCl_3$ auf $60^\circ C$ erwärmt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand destilliert ($170^\circ C$ Bad/ 10^{-3} Torr). Man erhielt in 70proz. Ausb. ein blaßgelbes Glas.

(239) 3.275 mg Subst.; 7.873 mg CO_2 , 1.940 mg H_2O ;

2.006 mg Subst.; 0.190 ml N_2 bei $25^\circ C/728$ Torr.

$C_{15}H_{18}N_2O_3$	Ber.	C 65.67	H 6.61	N 10.21
(274.31)	Gef.	C 65.60	H 6.63	N 10.39

Die chromatographische Trennung (SC) von 1.83 g des glasigen Diastereomerengemisches mit Essigester lieferte 163 mg **19** (9%; R_f 0.57), 1.44 g **18** (79%; R_f 0.37) und 177 mg einer Fraktion (max.10%; R_f 0.50), die **20** und **21** neben Verunreinigungen enthielt. Durch PDC wurde das Diastereomerengemisch von **20** und **21** weiter gereinigt. Mit Essigester/Cyclohexan 1:1 als Laufmittel isolierte man 55 mg (3%) des Gemisches aus **20** und **21** (R_f 0.17) im Verhältnis 83:17. Das Isomerenverhältnis wurde durch Vergleich der Methyl - Integrale (δ 1.24 und 1.00) bestimmt.

b. 39.5 mg (0.226 mmol) **5a**, 48.1 mg (0.480 mmol) Crotonsäure - methylester und 7.80 mg (55.6 μ mol) Urotropin wurden im abgeschmolzenen NMR - Rohr 28 d auf 60°C erwärmt. Die Gesamtausbeute an Cycloaddukt wurde durch Flächenvergleich des Urotropin - Signals (δ 4.66) mit den Methylgruppen von **18** (δ 1.59), **19** (δ 1.51) und **20** (δ 1.24) zu 76% bestimmt; das Verhältnis betrug 69:22:9. **21** war im 1H NMR - Spektrum nicht nachzuweisen.

(1R^{*},2S^{*},3S^{*})-(±)-2,3,6,7-Tetrahydro-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-2-carbonsäure-methylester (18)

Kleine, farblose Brocken; Schmp. 122.5 - 123.5°C (Cyclohexan/Essigester).

1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.19 (s; C_6H_5), 4.35 (dq; 3 - H), 3.96 (d; 1 - H), 3.29 (dd; 2 - H), 3.16 (s; OCH_3), 3.05 - 2.21 (m; 7 - H_2 , 6 - H_2), 1.59 (d; 3 - CH_3), $^3J_{2,1}$ = 7.75 Hz, $^3J_{3,2}$ = 4.25 Hz, $^3J_{3,Me}$ = 6.5 Hz.

1H NMR (C_6D_6 , Abb.5): δ = 7.28 - 6.93 (m; C_6H_5), 4.51 (dq mit Quintett - Habitus; 3 - H), 3.60 (d; 1 - H), 3.02 (dd; 2 - H), 2.90 (s; OCH_3), 2.80 - 1.96 (m; 7 - H_2 , 6 - H_2), 1.45 (d; CH_3), $^3J_{3,Me}$ = 6.5 Hz, $^3J_{3,2}$ = 4.5 Hz, $^3J_{2,1}$ = 7.5 Hz.

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 170.3 und 165.5 (2s; 2 CO), 134.2 (s; Phenyl - C), 128.6, 128.6 und 127.8 (3d; Phenyl - CH), 70.0 (d; C - 1), 61.6 (d; C - 3), 51.6 (q; OCH_3), 51.2 (d; C - 2), 48.9 (t; C - 7), 36.0 (t; C - 6), 18.9 (q; 3 - CH_3).

IR (CHCl₃): $\nu = 1740 \text{ cm}^{-1}$ (CO; Ester), 1675 (CO; Amid).

100c/d 3.671 mg Subst.; 8.832 mg CO₂, 2.180 mg H₂O;
 3.300 mg Subst.; 0.310 ml N₂ bei 25°C/ 722 Torr.

C₁₅H₁₈N₂O₃ Ber. C 65.67 H 6.61 N 10.21

(274.31) Gef. C 65.66 H 6.65 N 10.22

(1R^{*},2R^{*},3R^{*})-(±)-2,3,6,7-Tetrahydro-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-
 1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-2-carbonsäure-methylester (19)

Kleine, farblose Brocken; Schmp. 123–124°C (Cyclohexan/Essigester).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 7.30$ (sc; C₆H₅), 4.29 (dq; 3-H), 3.80 (d; 1-H), 3.61 (s; OCH₃), 3.52–2.53 (m; 7-H₂, 6-H₂, 2-H), 1.51 (d; 3-CH₃); ³J_{3,Me} = 6.5 Hz, ³J_{2,1} = 9.75 Hz, ³J_{2,3} = 6 Hz.

¹H NMR (C₆D₆, Abb.6): $\delta = 7.50$ –7.23 (m; C₆H₅), 4.48 (dq, 5 Signale sichtbar; 3-H), 3.81 (d; 1-H), 3.15 (s; OCH₃), 3.03–1.92 (m; 7-H₂, 6-H₂, 2-H), 1.40 (d; 3-CH₃); ³J_{3,Me} = 6.3 Hz, ³J_{2,1} = 9.8 Hz, ³J_{2,3} = 6 Hz.

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 172.3$ und 171.0 (2s; 2 CO), 136.2 (s; Phenyl-C), 128.8, 128.6 und 127.8 (3d; Phenyl-CH), 72.8 (d; C-1), 63.0 (d; C-3), 53.5 (d; C-2), 52.3 (q; OCH₃), 46.2 (t; C-7), 31.6 (t; C-6), 21.2 (q; 3-CH₃).

IR (CHCl₃): $\nu = 1737 \text{ cm}^{-1}$ (CO, Ester), 1675 (CO, Amid).

(W3) 4.085 mg Subst.; 9.864 mg CO₂, 2.400 mg H₂O;
 2.668 mg Subst.; 0.855 ml N₂ bei 22°C/717Torr.

C₁₅H₁₈N₂O₃ Ber. C 65.67 H 6.61 N 10.21

(274.31) Gef. C 65.90 H 6.57 N 10.43

(1R^{*},2R^{*},3S^{*})-(±)- und (1R^{*},2R^{*},3R^{*})-(±)-2,3,6,7-Tetrahydro-2-methyl-
 7-oxo-3-phenyl-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-carbonsäure --
 methylester (20 und 21)

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 7.34$ (s; C₆H₅), 4.24 (d; 1-H; 20), 4.14 (d; 1-H; 21), 3.85–2.50 (m; 5-H₂, 6-H₂, 2-H, 3-H), 3.85 (s; 2-OCH₃; 21), 3.83 (s;

2 - OCH₃; **20**), 1.24 (d; CH₃; **20**), 1.00 (d; CH₃; **21**); $^3J_{1,2} = 6.0$ Hz (**21**), $^3J_{2,Me} = 7.0$ Hz (**21**), $^3J_{2,Me} = 6.75$ Hz (**20**), $^3J_{1,2} = 7.5$ Hz (**20**).

1H NMR (C₆H₆): $\delta = 7.13$ (brs; C₆H₅), 4.41 – 4.20 (m; 1 - H; **20**), 4.05 – 3.93 (m; 1 - H; **21**), 3.78 (d; 3 - H; **21**), 3.50 (d; 3 - H; **20**), 3.35 (s; OCH₃; **21**), 3.31 (s; OCH₃; **20**), 3.13 – 2.00 (m; 5 - H₂, 6 - H₂, 2 - H), 1.46 – 1.25 (m; CH₃; **21**), 0.89 (brd; CH₃; **20**).

Das Doppelresonanzexperiment bei δ 4.30 (α -H) verrät die Lage des β -H durch Multiplizitätsänderung des Signals bei δ 2.60. Strahlt man bei δ 2.60 ein, vereinfachen sich sowohl das Multipllett bei δ 4.41 – 4.20 (α -H) als auch das breite Dublett bei δ 0.89 (CH₃) zum Singulett.

^{13}C NMR (CDCl₃) (nur Signale von **20** sichtbar): $\delta = 172.9$ und 170.4 (2s; 2 C=O), 135.8 (s; Phenyl-C), 128.8, 128.6 und 127.9 (3d; Phenyl-CH), 77.7 (d; C-3), 61.2 (d; C-1), 52.7 (q; OCH₃), 50.8 (d; C-2), 46.7 (t; C-5), 31.6 (t; C-6), 15.6 (q; CH₃).

9.4 Acrylnitril

525 mg (3.01 mmol) **5a** und 327 mg (6.16 mmol) Acrylnitril wurden 12 d in 5 ml CHCl₃ auf 60°C erwärmt. Nach Abziehen des Lösungsmittels und des überschüss. Acrylnitrils lieferte die Hochvak.-Destillation (170 – 185°C Bad/10⁻³ Torr) 566 mg (83%) blaßgelbes, glasartiges Öl. Das 1H NMR-Spektrum bot keine ausreichend spezifischen Banden für die quantitative Analyse. Ich verglich daher im ^{13}C NMR-Spektrum des Öls die Integrale von Phenyl-C bzw. C - γ aller vier Isomere (Tab.29). Auf die Summen der Integrale bezogen ergaben sich zwei Prozentzahlen, deren Mittelwert gewählt wurde.

Im 1H NMR-Spektrum verglich man das Integral des gesamten Phenylsignals mit denen der 1 - H von **24** und **25**. Unter der Annahme, daß das Phenylsignal 100% Cycloaddukt repräsentiert, fand man 33% **24** und 35% **25**.

Tab.29 Signifikante ^{13}C NMR – Absorptionslinien der Acrylnitril – Addukte **22** – **25**
mit Integralen und prozentualem Anteil

	Phenyl – C			C – γ		
	δ	Integral	%	δ	Integral	%
22	132.7	4.67	22	69.9	5.69	19
23	134.0	3.58	16	72.3	4.14	14
24	136.0	5.85	28	68.1	9.50	32
25	135.1	7.07	34	68.4	10.5	35

Durch PDC des Destillats mit THF/Cyclohexan 4:6 erhielt man 160 mg **22** (23%; R_f 0.09). Aus Ether kristallisierte **22** in farblosen Brocken mit Schmp. 169 – 170°C. Mit R_f 0.24 wanderten die Isomere **23** – **25** rascher – aber ohne Trennung. Bei erneuter PDC mit Cyclohexan/Essigester 1:1 wurden aus dem verbleibenden Gemisch 130 mg (19%) **24** abgetrennt (R_f 0.36), während eine Fraktion von 100 mg (15%; R_f 0.25) **25** und **23** ungetrennt enthält. Durch fraktionierte Kristallisation aus Cyclohexan/Essigester wurde **25** rein erhalten, während **23** noch mit ca. 12% **25** (Integralvergleich der Phenyl – C im ^{13}C NMR – Spektrum) verunreinigt war.

(1R*,2S*) – (±) – 2,3,6,7 – Tetrahydro – 5 – oxo – 1 – phenyl – 1*H*,5*H* – pyrazolo[1,2 – a] – pyrazol – 2 – nitril (**22**)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.34 (s; C_6H_5), 4.38 – 3.99 (m; 3 – H_b), 3.85 – 3.35 (m; 4 H), 3.17 – 2.45 (m; 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 174.7 (s; C = O), 132.7 (s; Phenyl – C), 129.5, 129.0, 128.2 (3d; 3 Phenyl – CH), 117.9 (s; CN), 69.9 (d; C – 1), 45.3 und 45.2 (2t; C – 3, C – 7), 39.2 (d; C – 2), 30.5 (t; C – 6).

IR (CHCl_3): ν = 1695 cm^{-1} (C = O, Amid).

(76/1) 3.432 mg Subst.; 8.630 mg CO_2 , 1.770 mg H_2O ;

3.000 mg Subst.; 0.508 ml N_2 bei 28°C/729Torr.

$C_{13}H_{13}N_3O$ Ber. C 68.70 H 5.77 N 18.49
(227.26) Gef. C 68.62 H 5.77 N 18.49

$(1R^*, 3S^*)-(\pm)-2,3,6,7$ -Tetrahydro-7-oxo-3-phenyl-1*H*,5*H*-pyrazolo[1,2-*a*]-pyrazol-1-nitril (24)

Farblose Nadeln, zu Büscheln vereinigt, mit Schmp. 151.5 – 152.5°C (Ether).

1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.26 (s; C_6H_5), 4.80 (dd; 1-H), 3.75 – 2.24 (m; 7 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 176.6 (s; C=O), 136.0 (s; Phenyl-C), 129.0, 128.8, 127.7 (3d; 3 Phenyl-CH), 118.0 (s; CN), 68.1 (d; C-3), 44.2, 43.1 (2t; C-2 und C-5), 42.7 (d; C-1), 29.1 (t; C-6).

IR (KBr): ν = 2250 cm^{-1} m ($C\equiv O$), 1716 st (C=O, Amid-I), 1605, 1497 m (Aromaten-Schwingungen), 704, 759, 778 m (C_6H_5 -Wagging, fallende Intensität); ($CHCl_3$): ν = 1715 cm^{-1} (C=O, Amid).

(76/III) 3.477 mg Subst.; 8.702 mg CO_2 , 1.820 mg H_2O ;
2.886 mg Subst.; 0.482 ml N_2 bei 25°C/725Torr.

$C_{13}H_{13}N_3O$ Ber. C 68.70 H 5.77 N 18.49
(227.26) Gef. C 68.91 H 5.86 N 18.25

$(1R^*, 3R^*)-(\pm)-2,3,6,7$ -Tetrahydro-7-oxo-3-phenyl-1*H*,5*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1-nitril (25)

Farblose Brocken mit Schmp. 136 – 136.5°C (Essigester/Cyclohexan).

1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.31 (s; C_6H_5), 4.60 (dd; 1-H), 3.89 (dd; 3-H), 3.55 – 2.52 (m; 6 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 166.8 (s; C=O), 135.1 (s; Phenyl-C), 129.0, 128.8 und 127.4 (3d; 3 Phenyl-CH), 116.0 (s; CN), 68.4 (d; C-3), 50.3 (t; C-5), 43.5 (t; C-2), 40.7 (d; C-1), 35.0 (t; C-6).

IR ($CHCl_3$): ν = 1695 cm^{-1} (C=O, Amid).

(249) 3.896 mg Subst.; 9.812 mg CO_2 , 1.950 mg H_2O ;
2.177 mg Subst.; 0.370 ml N_2 bei 24°C/730Torr.

$C_{13}H_{13}N_3O$ Ber. C 68.70 H 5.77 N 18.49
(227.26) Gef. C 68.73 H 5.60 N 18.76

$(1R^*, 2R^*)-(\pm)-2,3,6,7$ -Tetrahydro-5-oxo-1-phenyl-1*H*,5*H*-
pyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-2-nitril (23)

Farbloses Öl, verunreinigt mit ca. 12% 25 (^{13}C NMR - Vergleich der Phenyl - C).

1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.40 (s; C_6H_5), 4.35 - 2.50 (m; 8 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 174.6 (s; C = O), 134.0 (s; Phenyl - C), 129.5, 129.3 und 127.4 (3d; 3 Phenyl - CH), 117.7 (s; CN), 72.3 (d; C - 1), 45.1, 44.4 (2t; C - 3, C - 7), 39.9 (d; C - 2), 30.3 (t; C - 6).

9.5 Fumarsäure - dinitril

a. 996 mg (5.72 mmol) 5a und 501 mg (6.42 mmol) Fumarsäure - dinitril wurden 23 d in 4 ml $CHCl_3$ im 60°C Bad erwärmt. Die SC - Trennung mit Cyclohexan/Essigester 2:1 lieferte 440 mg (31%) 26 (R_f 0.25) und 160 mg (11%) 27 (R_f 0.16).

b. 41.4 mg (0.238 mmol) 5a, 21.3 mg (0.273 mmol) Fumarsäure - dinitril, 22.8 mg (0.136 mmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.5 ml $CDCl_3$, 60°C, 6d. Ausbeuten von 53% 26 und 47% 27 gründen sich auf die 1 - H - Signale von 27 (δ 4.77) und 26 (δ 5.15).

$(1R^*, 2R^*, 3S^*)-(\pm)-2,3,6,7$ -Tetrahydro-7-oxo-3-phenyl-1*H*,5*H*-pyrazolo -
[1,2-*a*]pyrazol-1,2-dinitril (26)

Farblose Nadeln; Schmp. 175 - 176°C (Cyclohexan/Essigester).

1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.41 (s; C_6H_5), 5.15 (mc; 1 - H), 3.79 - 2.56 (m; 6H);
 $^3J_{1,3} + ^3J_{1,2} = 5.5$ Hz.

1H NMR (C_6H_6): δ = 7.00 (s; C_6H_5), 4.95 (mc; 1 - H), 3.18, 2.97 (m; 2 - H, 3 - H),
2.78 - 1.63 (m; 5 - H_2 , 6 - H_2); $^3J_{1,3} + ^3J_{1,2} = 5.5$ Hz.

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 177.0 (s; C = O), 132.0 (s; Phenyl - C), 130.2, 129.5 und 127.6 (3d; 3 Phenyl - CH), 115.6, 115.2 (2s; 2 CN), 72.2 (d; C - 3), 46.5, 46.2 (2d; C - 1 und C - 2), 43.8 (t; C - 5), 27.8 (t; C - 6).

IR (CHCl₃): $\nu = 1730 \text{ cm}^{-1}$ (C=O, Amid).

(W11) 4.038 mg Subst.; 9.868 mg CO₂, 1.730 mg H₂O;

1.813 mg Subst.; 0.370 ml N₂ bei 25°C/725Torr.

C₁₄H₁₂N₄O Ber. C 66.65 H 4.79 N 22.21

(252.27) Gef. C 66.69 H 4.79 N 22.30

(1R*,2R*,3R*)-(±)-2,3,6,7-Tetrahydro-7-oxo-3-phenyl-1*H*,5*H*-pyrazolo-
[1,2-*a*]pyrazol-1,2-dinitril (27)

Farblose Nadeln; Schmp. 176–177°C (Essigester).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 7.32$ (s; C₆H₅), 4.77 (d; 1-H), 4.16–3.97 (m; 2-H und 3-H), 3.64–2.54 (m; 5-H₂, 6-H₂).

¹H NMR (C₆H₆): $\delta = 7.03$ (s; C₆H₅), 3.83 (d; 1-H), 3.28 (d; 3-H), 2.89 (dd; 2-H), 2.73–1.70 (m; 5-H₂, 6-H₂); ³J_{1,2} = 2.25 Hz, ³J_{2,3} = 5.50 Hz.

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 167.8$ (s; C=O), 130.2 (s; Phenyl-C) 130.1, 129.3, 128.0 (3d; Phenyl-CH), 114.7 und 113.2 (2s; 2 CN), 69.4 (d; C-3), 49.1 (t; C-5), 46.1, 45.22 (2d; C-1, C-2), 34.0 (t; C-6).

IR (CHCl₃): $\nu = 1715 \text{ cm}^{-1}$ (C=O, Amid).

(178/2+3) 4.900 mg Subst.; 11.966 mg CO₂, 2.130 mg H₂O;

2.030 mg Subst.; 0.420 ml N₂ bei 26°C/714Torr.

C₁₄H₁₂N₄O Ber. C 66.65 H 4.79 N 22.21

(252.27) Gef. C 66.64 H 4.86 N 22.19

9.6 Malein – dinitril

a. 1.01 g (5.80 mmol) 5a und 530 mg (6.79 mmol) Maleinsäure – dinitril wurden 4 d in 4 ml CHCl₃ auf 60°C erwärmt; laut ¹H NMR – Spektrum war der gesamte Dipol umgesetzt. Nach SC – Trennung mit Essigester/Cyclohexan 2:1 erhielt man 1.02 g (70%) Cycloaddukt, bestehend aus 28 (R_f 0.54) und 29 im 95:5 Verhältnis.

b. 73.5 mg (0.422 mmol) 5a, 33.1 mg (0.424 mmol) Maleinsäure – dinitril, 23.8 mg (0.142 mmol) 1,1,2,2 – Tetrachlorethan, 0.5 ml CDCl₃, 60°C; Reaktionsdauer 6 d. Der

quantitat. ^1H NMR - Analyse dienten m δ 4.86 für **28** und m 5.34 für **29** sowie die olefinischen Protonen von Maleinsäure - dinitril. Dipol **5a** war verbraucht; 17% des eingesetzten Maleinsäure - dinitrils waren noch vorhanden. Die Ausbeuten betrugen 54% **28** und 31% **29**. Nach beendeter Reaktion wurde mit 50 mg Kieselgel versetzt, mit 0.5 ml CDCl_3 verdünnt und nach 1 h Rühren bei Raumtemp. über eine Fritte filtriert. Die Standardanalyse zeigte 46% Cycloaddukt, aus **28** und **29** im 87:13 - Verhältnis bestehend; der Verbleib des verschwundenen **29** ist unklar.

(1R^{*},2S^{*},3R^{*}) - ($\pm$) - 2,3,6,7 - Tetrahydro - 7 - oxo - 3 - phenyl - 1H,5H - pyrazolo - [1,2 - a]pyrazol - 1,2 - dinitril (28**)**

Farblose Stäbchen; Schmp. 149 - 159°C (Cyclohexan/Essigester).

^1H NMR (CDCl_3 ; Teilspektrum 1 - H, 2 - H, 3 - H mit LAME simuliert): δ = 7.35 (s; C_6H_5), 4.86 (mc; 1 - H), 3.97 (m; 3 - H), 3.78 (m; 2 - H), 3.60 - 2.50 (m; 5 - H_2 , 6 - H_2); $^3\text{J}_{2,3}$ = 9.63 Hz; $^3\text{J}_{1,2}$ = 8.61, $^4\text{J}_{1,3}$ = 0.94 Hz.

^1H NMR (C_6D_6): δ = 7.03 (s; C_6H_5), 3.95 (d; 1 - H), 3.46 (d; 3 - H), 2.95 - 1.88 (m; 5 - H_2 , 6 - H_2 , 2 - H); $^3\text{J}_{1,2}$ = 8.5 Hz; $^3\text{J}_{2,3}$ = 9.5 Hz.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 167.2 (s; C = O), 131.3 (s; Phenyl - C), 130.2, 129.6 und 127.4 (3d; 3 Phenyl - CH), 113.6 und 112.0 (2s; 2 CN), 71.4 (d; C - 3), 49.8 (t; C - 5), 45.2 und 44.1 (2d; C - 1 und C - 2), 34.3 (t; C - 6).

IR (CHCl_3): ν = 1710 cm^{-1} (C = O, Amid).

(91) 3.700 mg Subst.; 9.066 mg CO_2 , 1.610 mg H_2O ;

1.268 mg Subst.; 0.255 ml N_2 bei 24°C/733Torr.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ Ber. C 66.65 H 4.79 N 22.21

(252.27) Gef. C 66.87 H 4.87 N 22.29

(1R^{*},2S^{*},3S^{*}) - ($\pm$) - 2,3,6,7 - Tetrahydro - 7 - oxo - 3 - phenyl - 1H,5H - pyrazolo - [1,2 - a]pyrazol - 1,2 - dinitril (29**)**

^1H NMR (CDCl_3 ; Spektrum von **29**, **28** - Gemisch): δ = 5.34 (mc; 1 - H), 4.3 - 3.9 (m; 2 - H, 3 - H), restlichen Signale von **28** überlagert. Man versuchte die ^1H NMR -

chemischen Verschiebungen von **29** im Protonenspektrum des Gemisches **28** und **29** zu ermitteln. Wir vermuteten bei der Spektrenbetrachtung β -H und γ -H von **29** als Multiplett bei δ 4.3–3.9. Beim Einstrahlen mit einem Hochfrequenzfeld bei δ 4.06 vereinfachte sich das dublettartige Signal bei δ 5.34 (**29**, α -H) zu einem Singulett.

9.7 2,3 – Dicyanfumarsäure – dimethylester

633 mg (3.63 mmol) **5a** und 771 mg (3.97 mmol) Dicyanfumarsäure – dimethylester wurden in 4 ml CDCl_3 suspendiert und 7 d auf 60°C erwärmt; **5a** war im ^1H NMR – Spektrum nicht mehr nachzuweisen. Durch SC wurden 350 mg β -Cyan – trans – zimtsäure – methylester (**36**) (52%; R_f 0.87) und 130 mg von dessen Cycloaddukt **35** (20%; R_f 0.33) isoliert. Aus CCl_4 kristallisierte **36** in blaßgelben Spießen mit Schmp. 89 – 89.5°C (Lit. ¹⁰⁹) 90 – 90.5°C).

(1R^{*}, 2R^{*}, 3S^{*}) – (±) – 2 – Cyan – 2,3,6,7 – tetrahydro – 5 – oxo – 1,3 – diphenyl – 1H,5H – pyrazolo[1,2-a]pyrazol – 2 – carbonsäure – methylester (**35**)

Farblose Nadeln mit Schmp. 166 – 167°C (Ether).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.34 (br s; 2 C_6H_5), 5.61 (s; 3-H), 4.33 (s; 1-H), 4.03 – 2.64 (m; 7-H₂, 6-H₂), 3.84 (s; OCH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 175.3, 166.0 (s; 2 C=O), 135.7 und 131.4 (2s; 2 Phenyl-C), 129.8, 128.9, 128.7, 128.3 und 126.7 (6 d; 6 Phenyl-CH), 113.6 (s; $\text{C}\equiv\text{N}$), 76.1 (d; C-1), 66.3 (s; C-2), 64.9 (d; C-3), 54.4 (q; OCH_3), 44.9 (t; C-7), 29.7 (t; C-6).

IR (CHCl_3): ν = 1748 cm^{-1} (C=O, Ester), 1710 (C=O, Amid).

MS (Direkt; 20 eV/120°C): m/z = 361 (4%, M^+), 187 (100%, 36^+), 186 (28%, $\text{36}^+ - \text{H}$), 174 (6%, 5a^+), 173 (11%, $\text{5a}^+ - \text{H}$). Hochauflösung von m/z 361 (4%):

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ ber. 361.1426 gef. 361.142.

(250/4 – 7) 3.900 mg Subst.; 9.907 mg CO_2 , 2.020 mg H_2O ;

3.454 mg Subst.; 0.358 ml N_2 bei 25°C/728Torr.

$C_{21}H_{19}N_3O_3$	Ber.	C 69.79	H 5.30	N 11.63
(361.39)	Gef.	C 69.33	H 5.80	N 11.37

5a und β -Cyan - zimtsäure - methylester

a. 803 mg (4.61 mmol) **5a** und 951 mg (5.08 mmol) **36** in 4 ml $CDCl_3$ wurden 4 d in einer abgeschmolzenen Ampulle auf 60°C erwärmt. Im 1H NMR des Rohgemisches waren neben den Signalen der Ausgangsverbindungen **5a** und **36** die NMR - Signale von **35** (3 - H: δ 5.61 und 1 - H: δ 4.33) und andeutungsweise auch die des vermuteten Stereoisomeren **37** (3 - H: δ 5.37, 1 - H: δ 4.49) sichtbar. SC mit Cyclohexan/Essigester (1:1) lieferte 277 mg **36** (R_f 0.70), 840 mg **35** (65%, bez. auf verbrauchtes **36**, R_f 0.33) und eine Fraktion von 60 mg (4%), die **35** und **37** als 1:1 Gemisch enthielt (**37**: R_f 0.26).

b. 55.4 mg (0.318 mmol) Dipol **5a**, 64.6 mg (0.345 mmol) **36**, 26.4 mg (0.157 mmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.5 ml $CDCl_3$, 60°C, 5 d. Die Fläche des Standardsignals wurde mit 3 - H (δ 5.61) von **35** und 3 - H (δ 5.37) von **37** verglichen: 51% **35** und 2% **37**.

(1R*,2S*,3R*)-(±)-2-Cyan-2,3,6,7-tetrahydro-5-oxo-1,3-diphenyl-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-2-carbonsäure-methylester (**37**)

1H NMR ($CDCl_3$; im 1:1 - Gemisch mit **35**): δ = 7.29 (s; C_6H_5), 5.37 (s; 3 - H), 4.49 (s; 1 - H), 3.20 (s; OCH_3); restliche Signale von **35** überlagert.

IR ($CHCl_3$): ν = 1750 cm^{-1} (CO; Ester **35**, **37**), 1709 (CO; Amid; **35**, **37**).

9.8 p-Nitrobenzyliden - malodinitril

a. 0.523 g (3.00 mmol) **5a** und 0.658 g (3.30 mmol) p-Nitrobenzyliden - malodinitril wurden 9 d bei Raumtemp. gerührt. Nach Übersichten mit Ether fielen blaßgelbe Kristalle aus, die aus $CHCl_3$ umkristallisiert wurden; Schmp. 155 - 157°C (Zers.), Ausb. 706 mg (63%) **40**. In der Mutterlauge auftretende Signale werden **41** zugeschrieben.

b. 56.6 mg (0.325 mmol) **5a**, 78.0 mg (0.392 mmol) p-Nitrobenzyliden - malo-

dinitril, 50.3 mg (0.300 mmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 0.7 ml CDCl_3 , 65°C , 9h. Die Fläche des Standardsignals wurde mit 3-H von **40** (δ 5.79) und **41** (δ 5.55) verglichen. Die Ausb. an **40** und **41** betrug nach 9 h 75% im Verhältnis 96:4. Der Anteil an **41** ging nach 20 min durch ein Maximum.

	t (h)	0.1	0.15	0.22	0.28	0.35	0.55	0.77	0.97	9.0
40	(mmol)	0.09	0.03	0.07	0.10	0.11	0.14	0.18	0.20	0.23
41	(mmol)	0.06	0.07	0.06	0.05	0.04	0.03	0.02	0.02	0.01

$(1R^*, 3S^*)-(\pm)-2,3,6,7\text{-Tetrahydro-3-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1-phenyl-}$

1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-2,2-dinitril (40)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.28, 7.67 (AA'BB'; Nitrophenyl), 7.49 (s; C_6H_5), 5.79 (s; 3-H), 4.25 (s; 1-H), 4.04 – 2.71 (m; 7-H₂, 6-H₂).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 177.0 (s; C=O), 148.8, 140.9 (2s; 2 Phenyl-C), 131.1, 129.5, 128.1, 127.8, 124.5 (5d; 5 Phenyl-CH), 128.7 (s; C-NO₂), 112.6, 109.8 (2s; 2 CN), 77.4 (d; C-1), 65.3 (d; C-3), 52.7 (s; C-2), 44.5 (t; C-7), 28.7 (t; C-6).

(W9) 4.867 mg Subst.; 11.410 mg CO₂, 1.730 mg H₂O;

2.324 mg Subst.; 0.392 ml N₂ bei $24^\circ\text{C}/726\text{Torr}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$ Ber. C 64.33 H 4.05 N 18.76

(373.36) Gef. C 63.98 H 3.98 N 18.54

$(1R^*, 3S^*)-(\pm)-2,3,6,7\text{-Tetrahydro-3-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1-phenyl-}$

1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-2,2-dinitril (41)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; Signale neben **5a** und p-Nitrobenzyliden-malodinitril): δ = 5.55 (s; 3-H), 4.33 (s; 1-H), 3.78 – 2.83 (m; 6-H₂, 7-H₂); restliche Signale überlagert.

9.9 N-Phenylmaleinimid

a. 1.50 g (8.61 mmol) **5a** und 2.72 g (15.7 mmol) N-Phenylmaleinimid wurden mit 10 ml CHCl_3 13 d auf 60°C erwärmt. SC-Trennung mit Cyclohexan/Essigester 1:1 lieferte 1.98 g **42** (66%; R_f 0.24) und 900 mg **43** (30%; R_f 0.10) – beide als blaßgelbe

Öle.

b. 48.0 mg (0.276 mmol) **5a**, 47.8 mg (0.276 mmol) N-Phenylmaleinimid, 30.9 mg (0.184 mmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 0.5 ml CDCl₃, 60°C, 7 d.

Flächenvergleich des Standards mit den von **3a-H** (**42**: δ 5.26) und **3a-H** (**43**: 5.16) zeigte eine 92-proz. Umsetzung zu den Cycloaddukten im 70:30-Verhältnis.

(**3aR^{*},9aS^{*},9R^{*}**)-($\pm$)-1,2,3,3a,6,7,9,9a-Octahydro-2,9-diphenyl-5H-pyrazolo-[1,2-a]pyrrolo[3',4'-c]pyrazol-1,3,5-trion (**42**)

Farblose, feine Kristalle mit Schmp. 200–204°C (Ether).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.48–6.88 (m; 2 C₆H₅), 5.26 (d; 3a-H), 4.53 (s; 9-H), 3.83 (d; 9a-H), 3.63–2.88 (m; 2 H), 2.30–1.85 (m; 1 H), 1.46–0.99 (m; 1 H); ³J_{3a,9a} = 9 Hz, ³J_{9a,9} = 0 Hz.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 175.5, 175.0 und 171.3 (3s; C=O), 134.7, 131.5 (2s; 2 Phenyl-C), 129.4, 129.2, 128.9, 128.8 und 126.4 (5d; 6 Phenyl-CH), 68.6 (d; C-9), 56.1 (d; C-3a), 53.0 (d; C-9a), 42.2 (t; C-7), 31.0 (t; C-6).

IR (CHCl₃): ν = 1726 cm⁻¹ (2 CO; 2 Amid) mit Schulter bei 1705 (CO; Amid).

MS (Direkt; 70 eV/140–150°C): m/z = 347 (M⁺; 28%), 173 (C₁₀H₇NO₂; 23%), 144 (19%), 43 (100%). Hochauflösung von m/z 347 (28%): C₂₀H₁₇N₃O₃ ber. 347.1270 gef. 347.124.

(**3aR^{*},9aS^{*},9S^{*}**)-($\pm$)-1,2,3,3a,6,7,9,9a-Octahydro-2,9-diphenyl-5H-pyrazolo-[1,2-a]pyrrolo[3',4'-c]pyrazol-1,3,5-trion (**43**)

Farbloser, feinkristalliner Niederschlag mit Schmp. 226.5–228°C (Ether).

¹H NMR (CDCl₃; Teilspektrum **3a-H**, **9a-H**, **9-H** mit LAME simuliert): δ = 7.41–7.06 (m; C₆H₅), 7.28 (s; C₆H₅), 5.16 (d; 3a-H), 3.96 (m; 9-H), 3.68 (m; 9a-H), 3.83 (m; 7-H), 3.23–2.55 (m; 7-H, 6-H₂); ³J_{3a,9a} = 8.1 Hz, ³J_{9a,9} = 8.3 Hz, ⁴J_{3a,9} = -0.3 Hz.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 177.5, 172.2 und 172.1 (3s; C=O), 133.6, 131.6 (2s; 2 Phenyl-C), 129.0, 128.6, 128.0, 126.3 (4d; 6 Phenyl-CH), 70.9 (d; C-9), 57.2 (d;

C - 3a), 51.9 (d; C - 9a), 44.1 (t; C - 7), 28.9 (t; C - 6).

Bei allen bisher in dieser Arbeit beschriebenen Cycloaddukten - außer den Methacrylsäureester - Addukten - ließ sich aus den ^{13}C NMR - Daten bei α, γ - cis - Stellung von raumerfüllenden Gruppen eine sterische Mesomeriehinderung der Säureamid - Bindung ablesen. Für C - 5 von **43** würde man einen Tieffeldshift erwarten, kombiniert mit einer Wanderung der Ringkohlenstoffe C - 6 und C - 7 auf der NMR - Skala zu höherem Feld. Da drei Säureamid - Carbonyle vorhanden sind, läßt sich C - 5 nicht sicher zuordnen. Der Tieffeldshift am C - 5 ist sicher nicht größer als 2 ppm. Ebenfalls um 2 ppm findet man C - 7 von **43** im Vergleich mit **42** zu hohem Feld verschoben. Dagegen taucht C - 6 von **42** unerwartet bei um 2 ppm tieferem Feld auf. Wie ist dies zu erklären? Die Modellbetrachtung bei **42** zeigt, daß der Phenylrest der Maleinimidgruppe C - 6 nahe kommt. Die Anisotropie des Phenylrests kann für die Entschirmung von C - 6 verglichen mit **43** verantwortlich sein. Das Proton 6 - H_a von **42** tritt, verglichen mit **43**, deutlich bei höherem Feld (δ 1.46 - 0.99) auf.

IR (CHCl_3): $\nu = 1726 \text{ cm}^{-1}$ (3 CO; 3 Amid).

MS (Direkt; 70 eV/120°C): $m/z = 347$ (M^+ ; 100%), 173 (N - Phenylmaleinimid $^+$; 37%), 144 (30%), 116 (10%), 115 (13%), 86 (20%), 84 (30%). Hochauflösung von m/z 347 (100%): $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ON}_3\text{O}_3$ ber. 347.1270 gef. 347.128.

9.10 Acetylendicarbonsäure - dimethylester

a. 1.04 g (5.97 mmol) **5a** und 4.08 g (28.7 mmol) ADME wurden in 10 ml CHCl_3 1 h unter Rückfluß erwärmt. Nach Überschichten mit Cyclohexan fielen 1.12 g **44a** (59%) als dottergelbe Kristalle an. Umkristallisiert aus Essigester, erhielt man 51% leuchtendgelbe Nadeln mit Schmp. 110 - 111°C.

b. 46.1 mg (0.265 mmol) Dipol **5a**, 37.8 mg (0.266 mmol) ADME, 19.3 mg (0.115 mmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.5 ml CDCl_3 , 60°C, 7 d. Zum Vergleich mit dem Standardsignal benutzte man das 1 - H (δ 5.19); 91% **44a**.

6,7 - Dihydro - 5 - oxo - 1 - phenyl - 1*H*,5*H* - pyrazolo[1,2 - a]pyrazol - 2,3 - dicarbon - säure - dimethylester (**44a**)

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.30 (s; C₆H₅), 5.19 (s; 1 - H), 3.88 (s; 3 - CO₂CH₃), 3.49 (s; 2 - CO₂CH₃), 3.34 - 2.52 (m; 6 - H₂, 7 - H₂).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 165.1, 162.6, 159.6 (3s; 3 C = O), 137.9 (s; Phenyl - C), 133.4 (s; C - 3), 128.5, 128.5 und 128.1 (3d; 3 Phenyl - CH), 115.4 (s; C - 2), 73.9 (d; C - 1), 53.4 und 51.7 (2q; 2 OCH₃), 51.7 (t; C - 7), 35.1 (t; C - 6).

IR (KBr): ν = 1752, 1734, 1707 cm⁻¹ st (C = O, Ester, Amid - I), 1623 st (C = C), 1456 w (Aromaten - Schwingung); 1257, 1250, 1211, 1171 st (C - O, fallende Intensität); 760, 840, 815, 705, 720 m (C₆H₅ - Wagging); (CHCl₃): ν = 1755, 1730 cm⁻¹ (C = O, Ester), 1707 (C = O, Amid).

UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ε) = 347 nm (3.89)

(E15) 3.635 mg Subst.; 8.103 mg CO₂, 1.620 mg H₂O;

3.108 mg Subst.; 0.250 ml N₂ bei 25°C/719Torr.

C₁₆H₁₆N₂O₅ Ber. C 60.75 H 5.10 N 8.86

(316.30) Gef. C 60.83 H 4.99 N 8.71

Oxidation des Addukts **44a**

a. 510 mg (1.61 mmol) **44a** und 319 mg (1.85 mmol) m - CPBS wurden in 4 ml CHCl₃ über Nacht im 60°C - Bad erwärmt. Durch SC - Trennung (Cyclohexan/Essigester 1:1) erhielt man 520 mg **50** (97%; Essigester: R_f 0.31). Aus Ether kristallisierte **50** in Form farbloser Brocken mit Schmp. 128 - 129°C.

b. 52.4 mg (0.166 mmol) **44a**, 28.5 mg (0.165 mmol) m - CPBS, 19.1 mg (0.114 mmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.5 ml CDCl₃, 60°C, 20 h.

44a war völlig verbraucht. 82% des eingesetzten **44a** fand man als Oxidationsprodukt **50** (3 - H₂) wieder.

c. In 52.0 mg (0.164 mmol) **44a** in 0.4 ml CDCl₃ wurde 30 min Sauerstoff eingeleitet. Kurz darauf war die beginnende Oxidation zu **50** an den Signalen δ 4.24 (t; 3 - H₂) und 3.62 (s; OCH₃) abzulesen. Erhitzte man auf 100°C, waren nach 2 h 44%

von **44a** zu **50** abreagiert. Schloß man Sauerstoff aus, wurde kein **50** gebildet:

55.0 mg (0.174 mmol) **44a** löste man in 0.4 ml CDCl_3 . Nach halbstündigem Einleiten von Argon wurde im abgeschmolzenen NMR-Rohr 90 min auf 100°C erwärmt. **44a** war unverändert.

3 - (3,4 - Dimethoxycarbonyl - 5 - phenyl - 1 - pyrazolyl)propionsäure (**50**)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 9.80 (brs; CO_2H ; tauscht mit D_2O aus), 7.51 - 7.10 (m; C_6H_5), 4.24 (t; 3 - H_2), 3.88 und 3.62 (2s; 2 OCH_3), 2.96 (t; 2 - H_2).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 174.8 (s; CO_2H), 163.1, 162.3 (2s; 2 CO_2CH_3), 146.1 (s; C - 3'), 142.7 (s; Phenyl - C), 129.9, 129.8 und 128.6 (3d; 3 Phenyl - CH), 127.6 (s; C - 5'), 114.4 (s; C - 4'), 52.5 und 51.9 (2q; 2 OCH_3), 45.1 (t; C - 3), 33.6 (t; C - 2).

MS (Direkt; 20 eV/ 190°C): m/z = 332 (M^+ ; 92%), 301 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$; 100%), 256 (19%), 255 (34%), 241 (32%), 229 (12%), 214 (25%), 105 (41%), 86 (12%), 84 (18%). Hochauflösung von m/z 332 (92%): $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ ber. 332.1008 gef. 332.099.

IR (KBr): ν = 3430 cm^{-1} st (OH, Säure), 1738, 1718 st (C = O, Ester), 1636 st (C = C), 1497 m (Aromaten - Schwingung); 1238, 1211, 1258, 1177 st (C - O, fallende Intensität); 702, 765, 796, 805 m (C_6H_5 - Wagging); (CHCl_3): ν = 1730 cm^{-1} (C = O, Ester, Säure).

IR (KBr): 1738, 1718 cm^{-1} (C = O, Ester), 3430 (CO_2H).

UV (CHCl_3): keine Absorption im Bereich 280 - 400 nm.

(115b) 3.910 mg Subst.; 8.310 mg CO_2 , 1.650 mg H_2O ;
2.646 mg Subst.; 0.206 ml N_2 bei $25^\circ\text{C}/726\text{Torr}$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ Ber. C 57.83 H 4.85 N 8.43
(332.30) Gef. C 58.00 H 4.72 N 8.48

Veresterung von **50**

120 mg (0.361 mmol) **50** wurden in 2 ml abs. THF mit 2 ml 0.5 M Diazomethan in Ether versetzt. Nach Abklingen der Stickstoffentwicklung destillierte man überschüssiges

Diazomethan und Lösungsmittel ab. Aus Cyclohexan/Essigester kristallisierten 20.7 mg (16%) Methylester **49** in farblosen Nadeln mit Schmp. 82 – 83.5°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.58 – 7.34 (m; C_6H_5), 4.26 (t; C – 3), 3.91, 3.64 (2 s; 2 OCH_3), 3.58 (s; 1 – CO_2CH_3), 2.89 (t; C – 2).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 170.5 (s; C = O), 163.1, 162.3 (2s; 2 CO_2CH_3), 146.0 (s; C – 3'), 142.7 (s; Phenyl – C), 129.9, 129.8, 128.6 (3d; 3 Phenyl – CH), 127.7 (s; C – 5'), 114.4 (s; C – 4'), 52.5, 51.9 (3q; 3 OCH_3), 45.4 (t; C – 3), 33.8 (t; C – 2).

(286) 3.798 mg Subst.; 8.215 mg CO_2 , 1.760 mg H_2O ;
3.058 mg Subst.; 0.228 ml N_2 bei 21°C/717Torr.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ Ber. C 58.95 H 5.24 N 8.09

(346.33) Gef. C 59.03 H 5.19 N 8.17

9.11 Propiolsäure – methylester

a. 1.00 g (5.74 mmol) **5a** und 4.50 g (53.5 mmol) Propiolsäure – methylester wurden in 10 ml CHCl_3 1 h unter Rückfluß erwärmt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Übersichten mit Ether erhielt man 1.38 g (93%) **45a** als zitronengelbe, stark fluoreszierende Nadeln, während **46a** in der Mutterlauge zurückblieb. Umkristallisiert aus Cyclohexan/Essigester besaß **45a** einen Schmp. von 131 – 132°C.

b. 44.6 mg (0.256 mmol) Dipol **5a**, 32.1 mg (0.382 mmol) Propiolsäure – methylester, 17.5 mg (0.104 mmol) 1,1,2,2 – Tetrachlorethan, 0.5 ml CDCl_3 , 60°C, 4 d. Flächenvergleich des Standardsignals mit dem 3 – H (δ 7.45) von **45a** bzw. 2 – H (6.04) von **46a** zeigte 90% an. Das Verhältnis betrug 90:10.

6,7 – Dihydro – 5 – oxo – 1 – phenyl – 1*H*,5*H* – pyrazolo[1,2 – a]pyrazol – 2 – carbon – säure – methylester (**45a**)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.45 (d; 3 – H), 7.26 (s; C_6H_5), 5.10 (d; 1 – H), 3.55 (s; OCH_3), 3.62 – 2.55 (m; 6 – H_2 , 7 – H_2); $^4\text{J}_{1,3}$ = 1.8 Hz.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 164.6, 163.6 (2s; 2 C = O), 138.3 (s; Phenyl – C), 128.6,

128.4, 128.3, 128.1 (4d; 3 Phenyl-CH, C-3), 117.6 (s; C-2), 73.1 (d; C-1), 51.5 (t; C-7), 51.4 (q; OCH₃), 35.5 (t; C-6).

IR (KBr): $\nu = 1718, 1692 \text{ cm}^{-1}$ st (C=O, Ester, Amid-I), 1606 st (C=C), 1584, 1500 w (Aromaten-Schwingung); 1256, 1213, 1112, 1102 st (C-O, fallende Intensität); 752, 702, 728, 775 m (C₆H₅-Wagging); (CHCl₃): $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}$ (C=O, Ester), 1700 (C=O, Amid).

UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ϵ) = 340 nm (3.99).

(E5) 3.520 mg Subst.; 8.343 mg CO₂, 1.670 mg H₂O;

3.504 mg Subst.; 0.333 ml N₂ bei 24°C/717Torr.

C₁₄H₁₄N₂O₃ Ber. C 65.10 H 5.46 N 10.85

(258.27) Gef. C 64.68 H 5.31 N 10.30

6,7-Dihydro-5-oxo-1-phenyl-1*H*,5*H*-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-3-carbon-säure-methylester (46a)

¹H NMR (CDCl₃; im Gemisch mit **45a**): $\delta = 6.04$ (d; 2-H), 4.92 (d; 1-H), 3.77 (s; OCH₃); restliche Signale von **45a** überlagert.

Oxidation von 45a

Bei Zugabe von 4 ml CHCl₃ zu 476 mg (1.84 mmol) **45a** und 328 mg (1.90 mmol) m-CPBS erwärmte sich das Reaktionsgemisch zum Sieden. Nach Abklingen der Reaktion wurde noch 1 d im 60°C-Bad erwärmt. Durch SC-Trennung isolierte man 118 mg **52** (23%; Essigester: R_f 0.23) Aus Ether/Pentan kristallisierten blaßgelbe Büschel feiner Nadeln mit Schmp. 114–116°C.

4'-Methoxycarbonyl-5'-phenyl-1-pyrazolpropionsäure (52)

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 10.20$ (br s; CO₂H, tauscht mit D₂O aus), 7.92 (s; 3'-H), 7.50–7.10 (mc; C₆H₅), 4.18 (t; 6-H₂), 3.60 (s; OCH₃), 2.84 (t; 2-H₂).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 175.0, 163.2$ (2s; 2 C=O), 146.4 (s; Phenyl-C), 141.5 (d; C-3'), 129.8, 129.6 und 128.4 (3d; 3 Phenyl-CH), 128.4 (s; C-5'), 112.6 (s;

C - 4.), 51.1 (q; OCH₃), 44.6 (t; C - 3), 33.9 (t; C - 2).

IR (KBr): $\nu = 3430 \text{ cm}^{-1}$ st (OH, Säure), 1719 st (C = O, Ester), 1645 m (C = C), 1503 m (Aromaten - Schwingung); 1210, 1290, 1126 st (C - O, fallende Intensität); 700, 769, 784 m (C₆H₅ - Wagging); (CHCl₃): $\nu = 1717 \text{ cm}^{-1}$ (C = O, Säure, Ester).

IR (KBr): 1719 cm^{-1} (C = O, Säure, Ester), 3430 (CO₂H).

UV (CHCl₃): keine Absorption im Bereich 350 - 600 nm.

MS (Direkt; 70 eV/130 - 140°C): m/z = 274 (100%, M⁺), 243 (80%, M⁺ - OCH₃), 229 (27%), 215 (80%; M⁺ - CO₂CH₃), 202 (39%; M⁺ - C₃H₄O₂), 183 (16%), 171 (57%; 202 - OCH₃), 77 (20%), 55 (14%). Hochauflösung von m/z 274 (100%): C₁₄H₁₄N₂O₄ ber. 274.0954 gef. 274.096.

4' - Methoxycarbonyl - 5' - phenyl - 1 - pyrazolpropionsäure - methylester (51)

Zu 270 mg (0.985 mmol) 52 in 4 ml THF wurde unter Rühren 3 ml 0.5 M etherisches Diazomethan zugegeben. Nach Abklingen der Stickstoffentwicklung ließ man 15 min weiterrühren. Überschüss. Diazomethan und Lösungsmittel wurden abdestilliert. Die Vakuumdestillation des Rückstandes (240°C Bad/10⁻³ Torr) lieferte 150 mg 51 (53%) als blaßgelbes Glas.

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 7.95$ (s; 3' - H), 7.41 (mc; C₆H₅), 4.20 (t; 3 - H₂), 3.65, 3.59 (2s; 2 OCH₃), 2.85 (t; 2 - H₂).

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 170.8$, 163.3 (2s; 2 C = O), 146.2 (s; Phenyl - C), 141.5 (d; C - 3'), 129.9, 129.5, 128.4 (3d; 3 Phenyl - CH), 128.7 (s; C - 5'), 112.6 (s; C - 4'), 51.9, 51.0 (2q; 2 OCH₃), 44.9 (t; C - 3), 33.9 (t; C - 2).

IR (CHCl₃): $\nu = 1736 \text{ cm}^{-1}$ (C = O, Ester), Doppelsignal 1715 (C = O, Ester).

UV (CHCl₃): keine Absorption im Bereich 300 - 400 nm.

(293) 5.740 mg Subst.; 13.147 mg CO₂, 2.850 mg H₂O;

3.677 mg Subst.; 0.307 ml N₂ bei 24°C/730Torr.

C₁₅H₁₆N₂O₄ Ber. C 62.49 H 5.59 N 9.72

(288.29) Gef. C 62.51 H 5.56 N 9.22

10 **Andere Azomethin – imine der Pyrazolid – 3 – on – Reihe**

10.1 **1 – Isopropylidenpyrazolid – 3 – on (5b)**

Propiolsäure – methylester

a. 2.50 g (19.8 mmol) **5b** wurden mit 2.25 g (26.8 mmol) Propiolsäure – methylester in 10 ml CHCl_3 gelöst. Nach 7 d bei 60°C erhielt man **45b** (R_f 0.29) durch SC mit Essigester/Cyclohexan (1:1) 1.83 g gelbes Öl (44%), das für die Analyse destilliert wurde (120 – 140°C Bad/ 10^{-3} Torr). Aus Ether kam **45b** in gelben Nadeln mit Schmp. 54.5 – 56°C.

b. 43.9 mg (0.348 mmol) Dipol **5b**, 30.8 mg (0.366 mmol) Propiolsäure – methylester, 21.1 mg (0.126 mmol) 1,1,2,2 – Tetrachlorethan, 0.5 ml CDCl_3 , 60°C, 4 d. Vergleich der 1 – $(\text{CH}_3)_2$ von **45b** (δ 1.43) und **46b** (1.26) mit dem Standardsignal ergab eine Adduktausbeute von 92% im Verhältnis 92:8.

6,7 – Dihydro – 1,1 – dimethyl – 5 – oxo – 1H,5H – pyrazolo[1,2 – a]pyrazol – 2 – carbonsäure – methylester (45b)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.23 (s; 3 – H), 3.71 (s; OCH_3), 3.33 – 2.270 (m; 6 – H_2 , 7 – H_2), 1.43 (s; 2 CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 164.0, 163.2 (2s; 2 C = O), 127.0 (d; C – 3), 123.0 (s; C – 2), 66.0 (s; C – 1), 51.3 (q; OCH_3), 45.6 (t; C – 7), 35.9 (t; C – 6), 22.9 (q; CH_3).

(324) 5.781 mg Subst.; 11.972 mg CO_2 , 3.500 mg H_2O ;

3.132 mg Subst.; 0.363 ml N_2 bei 25°C/720Torr.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ Ber. C 57.13 H 6.71 N 13.33

(210.23) Gef. C 56.52 H 6.77 N 12.58

6,7 – Dihydro – 1,1 – dimethyl – 5 – oxo – 1H,5H – pyrazolo[1,2 – a]pyrazol – 3 – carbonsäure – methylester (46b)

^1H NMR (CDCl_3 ; **45b** im Gemisch mit **46b**): δ = 6.06 (s; 2 – H), 3.79 (s; OCH_3), 1.26 (s; 2 CH_3); restliche Signale von **45b** überlagert.

Acrylsäure – methylester

a. Bei der Umsetzung von 398 mg (3.15 mmol) **5b** mit 456 mg (5.30 mmol) Acrylsäure – methylester in 5 ml CHCl_3 entstanden **53** und **54** im Verhältnis 91:9. Nach 22 d bei Raumtemp. destillierten bei 134°C Bad/ 10^{-3} Torr 540 mg (81%) eines blaßgelben Öls. Spektren und Analyse wurden vom ungetrennten Isomerengemisch angefertigt.

b. 42.5 mg (0.337 mmol) Dipol **5b**, 44.0 mg (0.511 mmol) Acrylsäure – methylester, 17.6 mg (0.163 mmol) p – Xylol, 0.5 ml CDCl_3 , 60°C , 6 d. Vergleich der Integrale des 4 – H – Signals von p – Xylol (δ 6.95) mit den Estergruppen von **53** (3.73) bzw. **54** (3.65) ergab 93% im Verhältnis 92:8.

2,3,6,7 – Tetrahydro – 3,3 – dimethyl – 7 – oxo – 1H,5H – pyrazolo[1,2 – a]pyrazol – 1 – carbonsäure – methylester (**53**)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 4.40 (mc; 1 – H), 3.73 (s; 1 – CO_2CH_3), 3.54 – 1.88 (m; 2 – H_2 , 5 – H_2 , 6 – H_2), 1.20, 0.91 (2s; 2 CH_3); $^3\text{J}_{1,2a} + ^3\text{J}_{1,2b}$ = 17.5 Hz. Strahlte man im Doppelresonanzversuch auf α – H ein, ändert sich die Multiplizität der Signale von β – H_2 bei δ 2.28. Leider ist β – H im ^1H NMR – Spektrum von ϵ – H_2 und ζ – H_2 überlagert; das erwartete AB – Spektrum für die β – H_2 wird nicht sichtbar. Umgekehrt vereinfacht sich das Multiplett von α – H (δ 4.40) zu einem Singulett, wenn man bei δ 2.28 einstrahlt.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 173.0, 170.8 (2s; 2 C = O), 61.8 (s; C – 3), 53.1 (d; C – 1), 52.6 (q; OCH_3), 45.2 (t; C – 2), 40.6 (t; C – 5), 33.1 (t; C – 6), 24.0, 18.6 (2q; 2 CH_3).

2,3,6,7 – Tetrahydro – 1,1 – dimethyl – 5 – oxo – 1H,5H – pyrazolo[1,2 – a]pyrazol – 2 – carbonsäure – methylester (**54**)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 3.65 (s; 2 – CO_2CH_3), 1.25, 0.87 (2s; 2 CH_3); die restlichen Signale sind mit den **53** – Signalen überlagert.

^{13}C NMR (CDCl_3): die kleinen Signale von **54** sind neben den intensiven von **53**

sichtbar, können aber wegen der geringen Intensität nicht eindeutig zugeordnet werden.

(B10) 5.161 mg Subst.; 10.708 mg CO₂, 3.510 mg H₂O;

2.810 mg Subst.; 0.343 ml N₂ bei 26°C/729Torr.

C₁₀H₁₆N₂O₃ Ber. C 56.59 H 7.60 N 13.20

(212.24) Gef. C 56.62 H 7.61 N 13.36

Methacrylsäure – methylester

a. 396 mg (3.14 mmol) **5b** und 520 mg (5.19 mmol) Methacrylsäure – methylester wurden in 5 ml CHCl₃ 19 d bei 60°C umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und gingen 592 mg (83%) **55** als blaßgelbes, zähes Öl bei 121°C (Bad)/10⁻³ Torr über.

b. 42.9 mg (0.340 mmol) Dipol **5b**, 33.2 mg (0.332 mmol) Methacrylsäure – methylester, 24.5 mg (0.146 mmol) 1,1,2,2 – Tetrachlorethan, 0.5 ml CDCl₃, 60°C, 19 d. Flächenvergleich des Standardsignals mit s **δ** 1.13 (3 – (CH₃)₂) ergab 59% **55**.

2,3,6,7 – Tetrahydro – 1,3,3 – trimethyl – 7 – oxo – 1*H*,5*H* – pyrazolo[1,2 – a]pyrazol – 1 – carbonsäure – methylester (**55**)

¹H NMR (CDCl₃): **δ** = 3.68 (s; OCH₃), 3.19 – 2.63 (m; 5 – H₂, 6 – H₂), 2.49, 2.11 (2 mc; 2 – H₂), 1.70 (s; 1 – CH₃), 1.13 (s; 3 – (CH₃)₂); ²J_{2,2} = 12.5 Hz.

¹³C NMR (CDCl₃): **δ** = 172.5 (s; C = O); 164.3 (s; C=O₂CH₃) 59.7 (s; C – 1), 58.2 (s; C – 3), 56.5 (t; C – 2), 52.8 (q; OCH₃), 41.6 (t; C – 5), 36.5 (t; C – 6), 23.2, 22.3 und 21.7 (3q; 3 CH₃).

(B11) 4.132 mg Subst.; 8.807 mg CO₂, 3.000 mg H₂O;

3.332 mg Subst.; 0.372 ml N₂ bei 24°C/722Torr.

C₁₁H₁₈N₂O₃ Ber. C 58.39 H 8.02 N 12.38

(226.27) Gef. C 58.17 H 8.12 N 12.19

10.2 1 - (9 - Anthrylmethyliden) - pyrazolid - 3 - on (5c)

Acetylendicarbonsäure - dimethylester (ADME)

549 mg (2.00 mmol) 5c und 313 mg (2.20 mmol) ADME wurden 3 d in 5 ml CDCl_3 bei Raumtemp. umgesetzt. Nach Zuwaage von 309 mg (1.84 mmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan wurden im ^1H NMR - Spektrum durch Flächenvergleich mit dem 1 - H 92% **44c** ermittelt. SC - Trennung mit Essigester lieferte 569 mg **44c** (68%, R_f 0.61) in hellgelben Nadeln; Schmp. 220 - 222°C (Essigester/Cyclohexan).

1 - (9 - Anthryl) - 6,7 - dihydro - 5 - oxo - 1H,5H - pyrazolo[1,2 - a]pyrazol - 2,3 - dicarbonsäure - dimethylester (**44c**)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 8.80 - 7.25 (m; 9 arom.H), 6.75 (s; 1 - H), 3.99 (s; 3 - CO_2CH_3), 3.55 - 2.45 (m; 7 - H_2 , 6 - H_2), 3.24 (s; 2 - CO_2CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 165.2, 162.3, 159.5 (3s; 3 C=O), 133.0, 132.0, 131.5, 131.1, 130.8, 126.8, 118.1 (7s; 5 arom.C, C - 3, C - 2), 129.6, 129.3, 125.9, 125.1, 124.9, 124.7, 122.1 (7d; 9 arom.CH), 70.4 (d; C - 1), 54.2 (t; C - 7), 53.6, 51.7 (2q; 2 OCH_3), 35.6 (t; C - 6).

IR (CHCl_3): ν = 1755, 1730 cm^{-1} (C=O, Ester), 1707 (C=O, Amid).

UV (CHCl_3): Anthracen - Spektrum zwischen 300 und 420 nm.

(S4) 3.305 mg Subst.; 8.364 mg CO_2 , 1.460 mg H_2O ;

2.804 mg Subst.; 0.722 ml N_2 bei 24°C/722Torr.

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ Ber. C 69.22 H 4.84 N 6.73

(416.42) Gef. C 69.06 H 4.94 N 6.85

10.3 1 - (2,4,6 - Trimethylbenzyliden) - pyrazolid - 3 - on (5d)

Acetylendicarbonsäure - dimethylester (ADME)

a. 503 mg (2.33 mmol) **5d** wurden mit 517 mg (3.64 mmol) ADME 3 d in 4 ml CHCl_3 auf 60°C erwärmt. Durch SC mit Essigester/Cyclohexan (1:1) erhielt man 550 mg **44d** (66%; R_f 0.53). Umkristallisiert aus Essigester/Cyclohexan, besaßen die gelben Nadeln Schmp. 148.5 - 149.5°C.

b. 47.6 mg (0.220 mmol) **5d**, 69.7 mg (0.490 mmol) ADME, 10.8 mg (64.2 μ mol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl_3 , 60°C, 2 d. Anhand des δ 5.71 (1 - H) wurden 81% **44d** bestimmt.

6,7 - Dihydro - 1 - (2,4,6 - trimethylphenyl) - 5 - oxo - 1H,5H - pyrazolo[1,2 - a] - pyrazol - 2,3 - dicarbonsäure - dimethylester (44d**)**

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.75 (s, 2 arom.H), 5.71 (s, 1 - H), 4.21 - 4.04 (m, 7 - H_2 , 6 - H_2), 3.99, 3.54 (2s, 2 OCH_3), 2.43, 2.39 (2s, 2 CH_3), 2.23 (s, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 165.6 (s, C = O), 162.6, 159.5 (2s, 2 CO_2CH_3), 138.6, 137.6, 137.1, 133.0 (4s, 4 arom.C), 131.4 (d, arom.C - H), 130.0 (s, C - 3), 129.1 (d, arom.C - H), 116.1 (s, C - 2), 71.1 (d, C - 1), 54.3 (t, C - 7), 53.4, 51.8 (2q, 2 OCH_3), 35.4 (t, C - 6), 20.8, 20.6, 20.3 (3q, 3 CH_3).

IR (CHCl_3): ν = 1753 cm^{-1} (C = O, Ester), 1705 (C = O, Amid), Schulter bei 1725 (C = O, Ester).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 352 nm (3.88).

MS (Direkt, 100°C/70 eV): m/z = 358 (M^+ , 40%), 271 (10%), 239 (75%), 207 (18%), 153 (13%), 84 (16%), 55 (63%), 45 (17%), 43 (100%), 41 (15%).

(D13d) 4.208 mg Subst.; 9.839 mg CO_2 , 2.300 mg H_2O ;
3.675 mg Subst.; 0.260 ml N_2 bei 22°C/716Torr.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ Ber. C 63.67 H 6.19 N 7.82

(358.38) Gef. C 63.81 H 6.12 N 7.71

Propiolsäure - methylester

a. 1.10 g (5.09 mmol) **5d** wurden mit 702 mg (8.35 mmol) Propiolsäure - methylester in 8 ml CHCl_3 3 d auf 60°C erwärmt. Die SC - Trennung mit Essigester/Cyclohexan (8:2) lieferte 1.05 g **45d** (69%; R_f 0.80). Nach Umkristallisation aus Essigester/Cyclohexan erhielt man feine, gelbe Kristalle mit Schmp. 165.0 - 166.5°C.

b. 51.8 mg (0.240 mmol) **5d**, 78.1 mg (0.929 mmol) Propiolsäure - methylester, 10.5 mg (62.6 μ mol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl_3 , 60°C, 2 d. Flächenvergleich

mit 1 - H (δ 5.56) erbrachte 79% **45d**.

6,7 - Dihydro - 1 - (2,4,6 - trimethylphenyl) - 5 - oxo - 1*H*,5*H* - pyrazolo[1,2 - a] - pyrazol - 2 - carbonsäure - methylester (45d)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.34 (d, 3 - H), 6.70 (s, 2 arom.H), 5.56 (d, 1 - H), 3.56 (s, OCH_3), 3.06 - 2.56 (m, 7 - H_2 , 6 - H_2), 2.38, 2.20 (3s, 3 CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 165.1 (s, C = O), 163.6 (s, $\text{C}=\text{O}_2\text{CH}_3$), 138.5, 137.3, 137.1, 130.4 (4s, 4 arom.C), 131.3, 129.1, 128.7 (3d, 2 arom.CH, C - 3), 117.6 (s, C - 2), 70.3 (d, C - 1), 54.1 (t, C - 7), 51.4 (q, OCH_3), 35.8 (t, C - 6), 20.8, 20.4 (3q, 3 CH_3).

IR (CHCl_3): ν = 1697 cm^{-1} (C = O, Ester) mit Schulter bei 1722 (C = O, Amid).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 345 nm (4.01).

MS (Direkt, 90 - 100°C/70 eV): m/z = 300 (M^+ , 33%), 181 (100%), 55 (78%), 245 (12%), 182 (23%), 157 (10%), 141 (12%), 95 (12%). Hochauflösung von m/z 300 (33%): $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ber. 300.1474 gef. 300.147.

(D25/B) 4.748 mg Subst.; 11.796 mg CO_2 , 2.810 mg H_2O ;
3.292 mg Subst.; 0.286 ml N_2 bei 25°C/719Torr.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ Ber. C 67.98 H 6.71 N 9.33
(300.35) Gef. C 67.80 H 6.62 N 9.42

11 1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on und Cycloalkene

11.1 trans - Cycloocten

505 mg (2.90 mmol) **5a** und 384 mg (3.48 mmol) trans - Cycloocten in 3 ml Chloroform cycloaddierten in 5 d bei Raumtemp.; die Vakuumdestillation (190 - 200°C Bad/ 10^{-3} Torr) lieferte 734 mg (89%) **57** und **58** im Verhältnis 77:23. Das Isomerenverhältnis im Destillat wurde durch Vergleich der Integrale von C - 7 und Phenyl - C_q unter der Annahme näherungsweiser Konzentrations - Proportionalität äquivalenter Signale bestimmt.

Nach Animpfen kristallisierten 235 mg (29%) **57**; damit wurde **58** in der Mutterlauge

angereichert. Umlösen aus Ether gab **57** in sechseckigen, farblosen Platten (Durchmesser ca. 0.5 cm) mit Schmp. 127 – 129°C.

Die PDC – Trennung der Mutterlauge gelang nicht vollständig, da beide Isomere fast gleich stark am Kieselgel gebunden wurden (Essigester/Cyclohexan 10:1; **57**: R_f 0.40; **58**: R_f 0.44). Durch Schneiden der Produktbande wurden 84 mg (10%) **58** als zähes, blaßgelbes Öl isoliert, das laut ¹³C NMR – Spektrum isomerenfrei war.

(5R^{*},5aR^{*},11aR^{*}) – (±) – 2,3,5a,6,7,8,9,10,11,11a – Decahydro – 5 – phenyl – 1H,5H – cycloocta[c]pyrazolo[1,2 – a]pyrazol – 1 – on (57)

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.28 (s; C₆H₅), 3.95 (ddd, 7 Linien sichtbar; 11a – H) 3.51 – 1.18 (m; 18 H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 169.4 (s; C = O), 137.3 (s; Phenyl – C), 128.6, 128.3 und 127.9 (3d; Phenyl – CH), 79.0 (d; C – 5), 58.3 und 56.3 (2d; C – 11a und C – 5a), 47.5 (t; C – 3), 34.7, 33.1, 30.9, 26.6, 24.0, 22.2 (7t; C – 2 und 6 Cyclooctan – CH₂).

IR (CHCl₃): ν = 1664 cm⁻¹ (C = O, Amid).

(W5) 4.447 mg Subst.; 12.375 mg CO₂, 3.910 mg H₂O;

3.048 mg Subst.; 0.274 ml N₂ bei 25°C/724Torr.

C₁₈H₂₄N₂O Ber. C 76.02 H 8.51 N 9.85

(284.39) Gef. C 75.94 H 8.33 N 9.81

(5R^{*},5aS^{*},11aS^{*}) – (±) – 2,3,5a,6,7,8,9,10,11,11a – Decahydro – 5 – phenyl – 1H,5H – cycloocta[c]pyrazolo[1,2 – a]pyrazol – 1 – on (58)

Zähes Öl; Sdp.: 165 – 180°C (Bad/10⁻³ Torr).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.46 – 6.96 (m; C₆H₅), 3.94 – 3.61 (m; 11a – H), 3.78 (d; 5 – H), 3.29 – 2.39 (m; 7 H), 2.00 – 0.91 (m; 10 H); ³J_{5a,5} = 7.5 Hz.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 165.4 (s; C = O), 135.7 (s; Phenyl – C), 128.8, 128.5, 127.8 (3d; Phenyl – CH), 72.4 (d; C – 5), 57.8, 51.4 (2d; C – 11a, C – 5a), 47.4 (t; C – 3), 35.9, 32.6, 30.6, 26.9, 26.8, 24.2 und 23.2 (7t; C – 2 und 6 Ring – CH₂).

IR (CHCl₃): ν = 1664 cm⁻¹ (C = O, Amid).

(54/2)	2.763 mg Subst.; 7.661 mg CO ₂ , 2.0400 mg H ₂ O;
	5.291 mg Subst.; 0.463 ml N ₂ bei 27°C/724 Torr.
C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O	Ber. C 76.02 H 8.51 N 9.85
(284.39)	Gef. C 75.67 H 8.26 N 9.49

11.2 Norbornen

a. 523 mg (3.00 mmol) **5a** und 458 mg (4.86 mmol) Norbornen reagierten in 7 ml CHCl₃ 7 Monate bei Raumtemp.. Das Reaktionsgemisch enthielt laut ¹H NMR – Spektrum wenig unumgesetztes **5a**. Die Destillation (160 – 180°C Bad/10⁻³ Torr) lieferte 284 mg (35%) **59** als blaßgelbes, glasartiges Öl.

b. 66.6 mg (0.382 mmol) **5a**, 10.4 mg (62.0 µmol) 1,1,1,2 – Tetrachlorethan, 72.5 mg (0.770 mmol) Norbornen, 0.5 ml CDCl₃, 60°C, 3 d. Flächenvergleich des 9a – H (δ 3.57) ergab 81% **59**.

(5R*,5aR*,9aS*) – (±) – 2,3,5a,6,7,8,9,9a – Octahydro – 6,9 – methano – 5 – phenyl – 1H,5H – pyrazolo[1,2 – a]indazol – 1 – on (**59**)

Feinkristalliner Niederschlag mit Schmp. 113 – 113.5°C (Ether).

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz, Abb.8): δ = 7.42 – 7.29 (m; C₆H₅), 3.57 (d; 9a – H), 3.30 (t; 3 – H_a), 3.15 (m; 9 – H), 3.09 (d; 5 – H), 2.85 (m; 3 – H_b), 2.67 (m; 2 – H₂), 2.43 (t; 5a – H), 2.28 (m; 6 – H), 1.76 (br d; 11 – H_b), 1.64 – 1.49 (m; 8 – H, 7 – H_b), 1.24 (td; 11 – H_a), 1.12 – 1.02 (m; 7 – H_a, 8 – H); ³J_{9a,5a} = 7.54 Hz, ³J_{5,5a} = 7.54 Hz, ²J_{11a,11b} = 10.7 Hz, ⁴J_{9a,11a} = 1.4 Hz.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 163.7 (s; C = O), 139.1 (s; Phenyl – C), 128.7, 130.0, 127.2 (3d; 3 Phenyl – CH), 74.7 (d; C – 5), 61.9 (d; C – 9a), 60.0 (d; C – 5a), 50.1 (t; C – 3), 38.5, 36.9 (2s; C – 6, C – 9), 36.9, 32.7 (2t; C – 11, C – 2), 27.3, 25.0 (2t; C – 7, C – 8).

IR (CHCl₃): ν = 1670 cm⁻¹ (C = O, Amid).

(W20)	3.539 mg Subst.; 9.825 mg CO ₂ , 2.350 mg H ₂ O;
	4.921 mg Subst.; 0.467 ml N ₂ bei 25°C/732Torr.

$C_{17}H_{20}N_2O$	Ber.	C 76.08	H 7.51	N 10.44
(268.35)	Gef.	C 75.76	H 7.43	N 10.47

Tab.30 Kern Overhauser – Effekte bei 59

H gesättigt	δ	NOE – Effekt bei
9a – H	3.57	8 – H
5 – H	3.09	2 – H, 6 – H, 11 – H _b
5a – H	2.43	7 – H _a
6 – H	2.28	5 – H
8 – H, 7 – H _b	1.49 – 1.64	11 _a – H
11 – H _a	1.24	8 – H, 7 – H _b
8 – H _a	1.12	9a – H
7 – H _a	1.02	5a – H

11.3 Norbornadien

a. 1.06 g (6.08 mmol) 5a und 4.25 g (46.1 mmol) Norbornadien in 10 ml $CHCl_3$ erwärmte man 12 d auf 45°C. Die Destillation (195°C Bad/10⁻³ Torr) lieferte ein glasartiges Öl, das beim Übersichten mit Ether zu farblosen Quadern mit Schmp. 120.5 – 123°C erstarrte; Ausb. 549 mg (34%).

b. 69.7 mg (0.400 mmol) 5a, 74.2 mg (0.805 mmol) Norbornadien, 10.9 mg (64.7 μ mol) 1,1,1,2 – Tetrachlorethan, 0.5 ml $CDCl_3$, 60°C, 5 d. Aus den Fläche von 7 – H + 8 – H (δ 6.30 – 5.89) ermittelte man 49% 61.

(5R*,5aR*,9aS*) – (±) – 2,3,5a,6,9,9a – Hexahydro – 6,9 – methano – 5 – phenyl – 1H,5H – pyrazolo[1,2 – a]indazol – 1 – on (61)

¹H NMR ($CDCl_3$, 360 MHz, Abb.8): δ = 7.43 – 7.28 (m; C_6H_5), 6.15 (m; 7 – H), 6.10 (m; 8 – H), 3.70 (d; 9a – H), 3.66 (brs; 9 – H), 3.31 (mc; 3 – H_a), 3.22 (d; 5 – H), 2.88 – 2.64 (m; 3 – H_b, 2 – H₂), 2.83 (m; 6 – H), 2.62 (dd; 5a – H), 1.98 (d; 11 – H_b), 1.70 (ddd; 11 – H_a); ³J_{5a,9a} = 7.46 Hz, ³J_{5,5a} = 7.18 Hz, ³J_{7,8} = 5.7 Hz, ³J_{8,9} ≈ 3

Hz, $^3J_{6,7} \approx 3$ Hz, $^2J_{11a,11b} = 9.6$ Hz, $^3J_{9,11a} \approx 2$ Hz, $^3J_{6,11a} \approx 2$ Hz.

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 163.9$ (s; C=O), 139.0 (s; Phenyl-C), 135.7, 135.7 (2d; C-7, C-8), 128.7, 128.1, 127.3 (3d; 3 Phenyl-CH), 74.5 (d; C-5), 60.6 und 58.4 (2d; C-9a, C-5a), 50.5 (t; C-3), 42.6 (2d; C-6, C-9), 42.8 (t; C-11), 36.3 (t; C-2).

IR (CHCl_3): $\nu = 1670 \text{ cm}^{-1}$ (C=O, Amid).

(W21) 4.610 mg Subst.; 12.997 mg CO_2 , 2.870 mg H_2O ;

2.844 mg Subst.; 0.274 ml N_2 bei $25^\circ\text{C}/732\text{Torr}$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ Ber. C 76.66 H 6.81 N 10.52

(266.33) Gef. C 76.84 H 6.96 N 10.60

11.4 1,3 - Cyclohexadien

1.03 g (5.91 mmol) **5a** und 5 ml (52.8 mmol) Cyclohexadien in 8 ml CHCl_3 wurden 20 d auf 60°C erwärmt. SC lieferte 1.05 g **62a** als farbloses, glasartiges Öl (70%; Essigester: R_f 0.36). Aus Cyclohexan/Essigester kristallisierte **62a** in Büscheln farbloser, feiner Nadeln mit Schmp. $93-99^\circ\text{C}$. Daneben wurden bei der SC 70 mg (5%) erhalten, die sich aus 20% **62a** und 80% **62b** (R_f 0.33) zusammensetzten. Einen zweiten Versuch mit 1.04 g (5.97 mmol) **5a**, 10 ml (105 mmol) Cyclohexadien in 8 ml CHCl_3 ließ man 8 d bei 60°C reagieren und arbeitete destillativ auf. Man erhielt 863 mg (57%) eines farblosen, glasartigen Öls ($170-200^\circ\text{C}$ Bad/ 10^{-3} Torr). Der Flächenvergleich des 9a-H von **62a** mit dem 8-H von **62b** zeigte einen **62b**-Gehalt von 12% an.

2,3,5a,6,7,9a - Hexahydro - 5 - phenyl - 1H,5H - pyrazolo[1,2 - a]indazol - 1 - on (62a)

^1H NMR (360 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.40$ (mc; C_6H_5), 6.36 (d; 9-H), 5.92 (mc; 8-H), 4.46 (d; 9a-H), 3.39 (t; 3-H_a), 3.37 (d; 5-H), 3.13 - 2.53 (m; 3-H_b, 5a-H, 2-H₂), 2.22 - 2.00 (m; 7-H₂), 1.72 - 1.44 (m; 6-H₂), $^3J_{5a,9a} = 9.3$ Hz, $^3J_{5,5a} = 8.9$ Hz.

^1H NMR (80 MHz; C_6D_6): $\delta = 7.11$ (mc; C_6H_5), 6.62 (brd 9-H), 5.71 - 5.44 (m;

8 - H), 4.17 (brd; 9a - H), 3.04 (d; 5 - H), 2.84 (t; 3 - H_a), 2.69 - 1.98 (m; 3 - H_b, 5a - H, 2 - H₂), 1.80 - 1.50 (m; 7 - H₂), 1.33 - 1.03 (m; 6 - H₂), $^3J_{5a,9a} = 8$ Hz, $^3J_{5,5a} = 10$ Hz.

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 164.2$ (s; C = O), 136.7 (s; Phenyl - C), 128.8, 128.6, 128.4, 127.7 (4d; 3 Phenyl - CH, C - 9), 122.8 (d; C - 8), 70.9 (d; C - 5), 52.2 (t; C - 3), 50.8, 48.4 (2d; C - 9a, C - 5a), 36.4 (t; C - 2), 20.5, 19.9 (2t; C - 6, C - 7).

IR (CHCl₃): $\nu = 1667$ cm⁻¹ (C = O, Amid).

UV (CHCl₃): keine Absorption im Bereich 300 - 400 nm.

(V66) 4.024 mg Subst.; 11.179 mg CO₂, 2.570 mg H₂O;

3.018 mg Subst.; 0.304 ml N₂ bei 22°C/725Torr.

C₁₆H₁₈N₂O Ber. C 75.56 H 7.13 N 11.02

(254.32) Gef. C 75.81 H 7.15 N 11.12

Isomer (62b)

¹H NMR (80 MHz; CDCl₃) im Gemisch mit 20% **62a** $\delta = 7.31$ (s; C₆H₅), 6.01 - 5.72 und 5.48 - 5.20 (2m; 2 olef.H), 4.20 (octett; 9a - H), 3.45 - 2.48 (m; 3 H), 2.22 - 1.94 (m; 2H), 1.78 - 1.20 (m; 2 H).

12 Cycloaddition mit β - Nitrostyrol und ihre Stereospezifität

12.1 Zur cis,trans - Isomerisierung der β - Nitrostyrole

12.1.1 Katalyse - Phänomene

Isomerisierung des trans - β - Nitrostyrols (**6**) am Licht

53.0 mg (0.355 mmol) **6** wurden in 0.5 ml CDCl₃ (Aluminiumoxid - Säule, dann destilliert) gelöst und im NMR - Röhrchen abgeschmolzen. Nach 5 h Belichtung mit einer 100 - W Glühbirne (Abstand 10 cm) fand man 16% des cis - Isomeren **64** neben **6**. Eine Referenzprobe, die nicht belichtet wurde, zeigte unverändertes **6**.

Zur Bestimmung des Isomerenverhältnisses wurde die Summe aus der Fläche des α - H von **6** (δ 7.97) mit der halben Fläche von α - H + β - H von **64** (6.86, 6.69) gleich 100 gesetzt, und der **64** - Anteil in Prozent dieser Summe ausgedrückt.

cis - β - Nitrostyrol (64) und 1 - Benzylden - pyrazolidon (5a)

30.0 mg (0.201 mmol) **64** wurden 3 d in 0.5 ml CDCl_3 unter Lichtausschluß bei Raumtemp. aufbewahrt. Es trat keine Isomerisierung zu **6** auf.

Zu 71.0 mg (0.476 mmol) frisch angereichertem **64** (21% **6**) im 1 ml - Meßkolben wurden 26.9 mg (0.154 mmol, 32 mol%) **5a** in CDCl_3 gegeben. Die Reaktion bei Raumtemp. wurde 119 h im ^1H NMR - Spektrum beobachtet. Bei der Analyse verglich man die Fläche des Standardsignals (1,1,2,2 - Tetrachlorethan; 0.277 mmol) mit dem α - H - Proton von **6** (δ 7.97), dem halben Integral des α - und β - Protons von **64** (6.69, 6.86), den aromat. 2' - und 6' - Protonen von **5a** (8.35 - 8.22) und dem 7 - H von **7a** (δ 5.61). Nach Verbrauch von **5a** blieb das Verhältnis **6:64** über 2 weitere Tage konstant (Tab.31, Abb.11).

Tab.31 cis,trans - Isomerisierung von **64** in CDCl_3 bei 25°C unter dem Einfluß von **5a**; alle Werte in mmol

t (h)	1.1	3.8	5.0	6.2	10.0	13.8
64	0.405	0.400	0.349	0.377	0.323	0.272
6	0.088	0.091	0.119	0.127	0.148	0.166
7a		0.015	0.027	0.031	0.037	0.055
5a	0.158	0.150	0.132	0.145	0.111	0.092
t (h)	19.3	26.2	27.0	42.5	52.5	119.0
64	0.259	0.204	0.225	0.164	0.165	0.165
6	0.197	0.195	0.208	0.210	0.207	0.213
7a	0.080	0.098	0.113	0.134	0.149	0.159
5a	0.089	0.065	0.061	0.038	0.017	

Isomerisierung von 64 mit Pyrazolid - 3 - on (65)

Pyrazolid - 3 - on bereitete man frisch aus dem Hydrochlorid; cis,trans - Nitrostyrol (46% **64**) wurde kurz vor Gebrauch destilliert (130°C Bad/ 10^{-2} Torr); CDCl_3 wurde

nach SC über basischem Aluminiumoxid destilliert.

a. 94.0 mg (630 μ mol) cis,trans – Nitrostyrol, 7.56 mg (87.8 μ mol) Pyrazolid – 3 – on und 13.0 mg (77.6 μ mol) 1,1,2,2 – Tetrachlorethan wurden im 1 ml – Meßkölbchen mit CDCl_3 zur Eichmarke aufgefüllt. Ein Teil der Lösung wurde im NMR – Rohr abgeschmolzen und lichtgeschützt bei Raumtemp. aufbewahrt. ^1H NMR – Analyse wie oben (Tab.32).

Tab.32 Isomerisierung von **64** unter Pyrazolid – 3 – on – Katalyse bei Raumtemperatur

t (h)	0.0	0.8	1.8	3.6	5.6	6.4
6 (mmol)	0.374	0.379	0.379	0.419	0.442	0.466
64 (mmol)	0.313	0.297	0.272	0.226	0.188	0.174
% 64	46	44	42	35	30	27
t (h)	7.4	8.3	9.3	10.4	11.1	13.4
6 (mmol)	0.507	0.482	0.552	0.519	0.525	0.519
64 (mmol)	0.158	0.123	0.125	0.123	0.131	0.116
% 64	24	20	19	19	20	18

b. 60.0 mg (402 μ mol) cis,trans – Nitrostyrol (46% **64**) und 13.0 mg (77.2 μ mol) 1,1,2,2 – Tetrachlorethan wurden mit CDCl_3 im volumetrischen Fläschchen auf 1 ml aufgefüllt und in ein NMR – Rohr überführt. Nach 13 h im Dunkeln bei Raumtemp. wurden 232 μ mol **6** (54%) und 195 μ mol **64** (46%) gemessen.

Isomerisierung mit Kieselgel

a. 107 mg (0.717 mmol) eines cis,trans – Nitrostyrolpräparates (36% **64**) wurden in 10 ml Kölbchen mit 5 ml CH_2Cl_2 1 h unter Lichtausschluß gerührt. Nach der Entnahme einer Blindprobe wurden 151 mg Kieselgel (Woelm 100 – 200) zugegeben und weitergerührt. Zur Probennahme stellte man den Rührmotor ab und ließ das Kieselgel kurz absitzen. Die Proben wurden sofort vom Lösungsmittel befreit, im HPLC – Solvens

aufgenommen und der HPLC - Analyse (12.1.2.2) unterworfen (Tab.33).

Tab.33 Prüfung der Isomerisierung des β - Nitrostyrols in CH_2Cl_2 mit Kieselgel Woelm 100 - 200; *) Kieselgel - Zugabe

t (h):	0.0	1.0 ^{*)}	2.0	2.8	4.5	13.0
64 (%):	37	36	36	37	36	35

b. 538 mg (3.61 mmol) cis,trans - Nitrostyrol wurden in 4 ml CDCl_3 gelöst und in einem 10 ml Rundkolben 4 h bei Raumtemp. im Dunkeln aufbewahrt. Nach Entnahme einer Blindprobe gab man 100 mg Zorbax - Sil zu, rührte und zog Proben (s.o.) für die ^1H NMR - Analyse (analog Kap. 12.1.1). DuPont de Nemours füllt Zorbax - Sil als "saures Kieselgel" in HPLC - Säulen (Tab.34).

Tab.34 Prüfung der Isomerisierung von β - Nitrostyrol in CDCl_3 mit Zorbax - Sil; *) Kieselgel - Zugabe

t (h):	0.0	1.5	4.0 ^{*)}	6.9	9.0	22.5
64 (%):	44	43	45	43	44	44

12.1.2 HPLC - Analyse des Gleichgewichts

Eichung des HPLC - Gerätes

Ein Gemisch von cis,trans - Nitrostyrol wurde destilliert (130°C Bad/ 10^{-2} Torr). Von 100 mg (0.670 mmol) des Destillats in 0.5 ml CDCl_3 (Lösung 1) wurde ein ^1H NMR - Spektrum aufgenommen; das verwendete CDCl_3 wurde über bas. Aluminiumoxid, Akt.Stufe I, chromatographiert und destilliert. Zur ^1H NMR - Bestimmung des Isomerenverhältnisses verfuhr man, wie in 12.1.1 beschrieben. Aus 5 unabhängigen Integrationen über die olefinischen Protonen wurde ein Mittelwert des cis - Anteils von 42.6% berechnet.

1.85 mg (12.4 μmol) des destillierten Nitrostyrol - Gemisches in 1 ml CCl_4 (Lösung 2) wurden der HPLC - Analyse unterworfen. Als Laufmittel wurde CCl_4 /Ether 1000:1

verwendet; die Fließgeschwindigkeit betrug 1.5 ml/min. Im Gegensatz zu Trennungen von cis,trans-Nitrostyrol auf Kieselgel Woelm (100 – 200 Akt.Stufe I) war die Retentionszeit von trans-Nitrostyrol auf Zorbax-Sil länger als die des cis-Isomeren (t_R 6 13.5 min; **64** 10.0 min). Der UV-Detektor war auf 302 nm eingestellt. Bei drei gleichen Auftragungen (50 μ l) auf die HPLC-Trennsäule wurde ein mittlerer Flächenanteil des cis-Isomeren von 24.5% an der Gesamtfläche beider Isomere gemessen. Das cis,trans-Verhältnis ist um Faktor 2.3 kleiner als das durch NMR-Analyse bestimmte. Der Faktor 2.3 gibt das Verhältnis der Extinktionen von **6** und **64** wieder; mit diesem müssen bei der Bestimmung der cis-Anteile in unbekannten cis,trans-Gemischen die Flächen der cis-Peaks vervielfältigt werden (**64**_{korrt}). Zum Ausschluß einer Isomerisierung während obiger Messung wurden die **64**-Anteile beider Lösungen (1 und 2) nach 12 h erneut mit HPLC bestimmt. Das HPL-Chromatogramm zeigte 25.8 Flächen% **64** für Lösung 1 und 26.4 Flächen% (je 3 Messungen) für Lösung 2.

DABCO – katalysierte Reaktion

Um photochemische Isomerisierung auszuschließen, wurde die Gleichgewichts-Einstellung unter sorgfältigem Ausschluß des Tageslichtes durchgeführt. Die Chromatographie zur DABCO-Abtrennung führte man unter einer Rotlichtlampe durch. Nur beim Aufbringen der Proben auf die HPLC-Säule waren die Lösungen von Nitrostyrol kurz dem Tageslicht ausgesetzt.

In je ein 1 ml-Meßkölbchen wurden 33.2 mg (0.223 mmol) **6** (Vers. 1) und 37.4 mg (0.251 mmol) cis,trans-Gemisch (38.1% cis; HPLC-Analyse) (Vers. 2) eingewogen und mit 11.7 mg (0.104 mmol) DABCO in 5 ml CH₂Cl₂ bis zur Eichmarke aufgefüllt. Nach 5 h bei Raumtemp. wurde DABCO an kurzen Chromatographiesäulen abgetrennt (Woelm 100 – 200; CH₂Cl₂: **6**, **64** R_f 0.89, DABCO R_f 0.04) und Nitrostyrol im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Für die HPLC-Analyse löste man 8.39 mg (56.2 μ mol) Nitrostyrol aus Vers. 1 mit 499 μ g (3.17 μ mol) m-Chlornitrobenzol (Standard) bzw. 8.25 mg (55.3 μ mol) Nitrostyrol aus Vers. 2 mit 510 μ g (3.24 μ mol) m-Chlornitrobenzol in je einem 1

ml - Meßkölbchen im HPLC - Laufmittel ($\text{CCl}_4/\text{Ether } 1000:1$). 50 μl beider Lösungen wurden in je drei Einspritzungen (a - c in Tab.35) auf die HPLC - Trennsäule aufgebracht. Der UV - Detektor war auf die geringe Verstärkung 1.28 eingestellt. Nach Passieren des Standardsignals (**Sta₂**; t_R 5.3 min) wurde zur Aufzeichnung des **64** - Peaks die Empfindlichkeit um Faktor 256 verstärkt.

Tab.35 HPLC - Analyse des cis,trans - Gleichgewichtes der β - Nitrostyrole in $\text{CCl}_4/\text{Ether } 1000:1$ mit m - Chlornitrobenzol als Standard (**Sta**); Flächeneinheiten (FE).

	Sta₁ (FE)	6 x8 (FE)		Sta₂ x256 (FE)	64 (FE)	64_{korr} x2.3 (FE)
a. Versuch 1 (223 $\mu\text{mol } 6$ in 1 ml 21.0 μM DABCO)						
			Messung a	11800	38	87
Messung 1	79	9970	b	11800	43	98
2	97	11800	c	12500	33	75
Mittelwert	88	10885		12000		86
b. Versuch 2 (251 $\mu\text{mol } 64$ in 1 ml 21.0 μM DABCO)						
			Messung a	22500	86	196
Messung 1	73	3500	b	23500	80	182
2	103	4260	c	18900	77	176
Mittelwert	88	3880		21600		185

In zwei weiteren Einspritzungen (die ersten beiden Kolonnen in Tab.35) wurde die **6** - Fläche neben der des Standardsignals (**Sta₁**) bestimmt: Die Verstärkung des UV - Detektor wurde nach dem Passieren des Standardsignals (**Sta₁**) um Faktor 8 vermindert, um den trans - Peak aufzunehmen. In Spalte 1 und 2 sind die Einzelmessungen und darunter deren rechnerische Mittel aufgelistet; die trans - Werte beinhalten bereits den Multiplikator 8.

$$\frac{\text{Sta}_1 \cdot 100 \cdot 64_{\text{kor}}}{6 \cdot \text{Sta}_2} = \% 64 \text{ im Isomerengemisch} \quad (9)$$

Mithilfe der Gl.(9) errechnet man den Gleichgewichtsanteil von **64** aus Vers. 1 zu 0.006%, aus Vers. 2 zu 0.019% (Tab.35).

12.2 1 – Benzylidenpyrazolid – 3 – on (**5a**) und trans – β – Nitrostyrol (**6**)

12.2.1 Nacharbeitung der Versuche von Dorn

a. Die Versuche der Tab.18 seien am Beispiel von Nr.1 beschrieben: 87.1 mg (500 μmol) **5a** (Isopropanol; Schmp. 203 – 207°C) und 75.0 mg (503 μmol) **6** (Ethanol; Schmp. 57 – 58°C) gaben in 1 ml CHCl_3 eine gelbe Suspension. Das Reaktionsgemisch wurde 4 d unter Lichtausschluß bei 60°C gerührt. Zum Entfernen von nicht – umgesetztem **5a** filtrierte man über Kieselgel. Nach Abdampfen des Lösungsmittels trocknete man den gelben Rückstand an der Luft: 91% der Einwaage. Das ^1H NMR – Spektrum zeigte weniger als 3% **8a**.

Bei den Versuchen Nr.4 – 6 (Tab.18) wurde zusätzlich vor dem Trocknen überschüssiges **6** mit Ether auf einer Fritte ausgewaschen und abgesaugt. Mit dem getrockneten Rückstand wurde die Ausb. berechnet.

b. ^1H NMR – Analyse mit zugewogenem Standard: 65.1 mg (374 μmol) **5a**, 123 mg (827 μmol) trans – Nitrostyrol, 9.58 mg (57.0 μmol) 1,3,5 – Trimethoxybenzol, 0.5 ml CDCl_3 ; 60°C; 4 d. Der Flächenvergleich des aromatischen Standardsignals (δ 6.02) mit 7 – H von **7a** (5.61) zeigte quantitative Umsetzung zum trans – Addukt.

Zur Berechnung der Isomerenverhältnisse: Bei großem **8a** – Anteil muß berücksichtigt werden, daß sich die Ringprotonen – Signale der beiden Isomeren teilweise überlagern (Abb.37). Die Signale A und C von **8a** liegen unter den Signalgruppen E und F von **7a**; ebenso wird Signal D (**8a**) von der Signalgruppe G (**7a**) überlagert. Zwischen den Signalen E und F von **7a** erscheint im Gemischspektrum die Signalgruppe B von **8a**, die 91.2% der Fläche des 6 – und 7 – H enthält. Für die Berechnung des **8a** – Gehalts wird das B – Integral – die Satelliten A und C fehlen – durch 0.912 dividiert. Der Zuwachs

an **8a** wird dann von der Summe der **7a**-Signale E und F abgezogen. Die so korrigierten Integrale werden jetzt als Anteile von 100% ausgedrückt. Während für Anteile <10% **8a** die Korrektur im Bereich der Fehlergrenze liegt, wird sie für größere **8a**-Anteile wichtig (Tab.17).

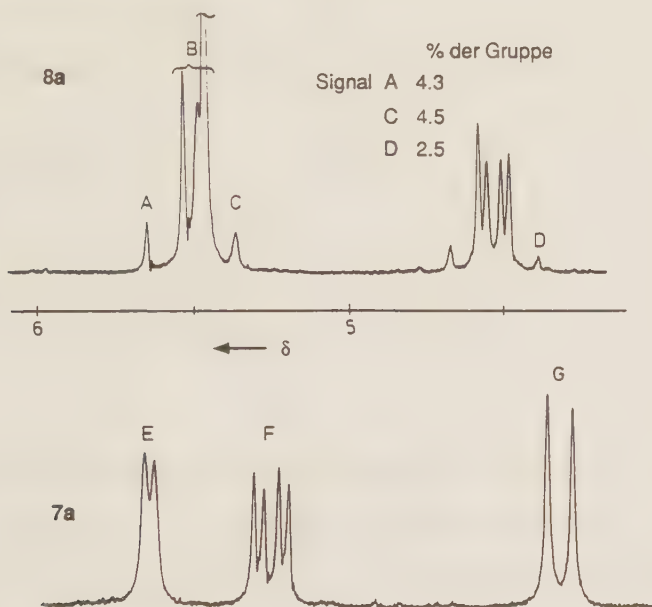


Abb.37 Teilspektren der ABX - Spinsysteme von **7a** und **8a** (80 MHz; CDCl_3)

Trennung von **7a** und **8a**

DORN et al. ³²⁾ empfahlen fraktionierte Kristallisation aus Isopropanol. 6.00 g (18.6 mmol) des Gemisches aus 66% **7a** und 34% **8a** (nach basenkatalysierter Gleichgewichtseinstellung) trennte ich durch kombiniertes Umkristallisieren aus Isopropanol und manuelle Kristallauslese auf in 2.66 g (67%) ^1H NMR - reines **7a** (gelbe, kräftige Spieße; Schmp. 161 – 163°C; Lit. ³²⁾ 161 – 163°C) und 0.251 g (12%) ^1H NMR - reines **8a** (feine, farblose Nadeln; Schmp. 146 – 147°C; Lit. ³²⁾ 146 – 147°C); daneben fielen 1.69 g **7a** und **8a** im Gemisch an.

Die Löslichkeiten von **7a** bzw. **8a** betragen in Isopropanol bei Raumtemp. 3.52 bzw. 3.84 mg/ml, sind also sehr ähnlich.

$(5R^*, 6S^*, 7R^*) - (\pm) - 2,3,6,7 - \text{Tetrahydro} - 6 - \text{nitro} - 5,7 - \text{diphenyl} - 1H,5H -$
pyrazolo[1,2-a]pyrazol - 1-on (7a)

1H NMR ($CDCl_3$, Abb.14, Tab.19): $\delta = 7.63, 7.31$ (2s; 2 C_6H_5), 5.61 (d; 7-H), 5.24 (dd; 6-H), 4.31 (d; 5-H), 3.56 - 2.51 (m; 2-H₂, 3-H₂); $^3J_{5,6} = 3.0$ Hz, $^3J_{6,7} = 6.5$ Hz.

^{13}C NMR ($CDCl_3$): $\delta = 164.9$ (s; C=O), 135.1, 130.6 (2s; 2 Phenyl-C), 129.5, 129.2, 127.6, 126.6 (4d; 4 Phenyl-CH), 129.0 (d; 2 Phenyl-CH), 99.5 (d; C-6), 70.3 (d; C-5), 59.6 (d; C-7), 49.5 (t; C-3), 35.9 (t; C-2).

IR (KBr): $\nu = 1691$ cm^{-1} st (C=O, Amid-I), 1555 st (NO_2 asym.), 1370 m (NO_2 sym.), 1497 m (Aromaten-Schwingung); 700, 752, 763 m (C_6H_5 -Wagging, fallende Intensität); ($CHCl_3$): $\nu = 1685$ cm^{-1} (CO; Amid).

$(5R^*, 6R^*, 7R^*) - (\pm) - 2,3,6,7 - \text{Tetrahydro} - 6 - \text{nitro} - 5,7 - \text{diphenyl} - 1H,5H -$
pyrazolo[1,2-a]pyrazol - 1-on (8a)

1H NMR ($CDCl_3$; Teilspektrum 7-H, 6-H und 5-H mit LAME simuliert, Alb.14, 15; Tab.19): $\delta = 7.34, 7.29$ (2s; 2 C_6H_5), 5.44 (m; 7-H), 5.50 (m; 6-H), 4.52 (d; 5-H), 3.53 - 2.54 (m; 2-H₂, 3-H₂); $^4J_{5,7} = -0.2$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz, $^3J_{6,7} = 8.0$ Hz.

^{13}C NMR ($CDCl_3$): $\delta = 165.3$ (s; C=O), 133.0, 131.1 (2s; 2 Phenyl-C), 129.5, 129.4, 129.2, 128.5, 127.9, 127.8 (6d; 6 Phenyl-CH), 95.7 (d; C-6), 69.6 (d; C-5), 58.7 (d; C-7), 49.6 (t; C-3), 35.6 (t; C-2).

IR (KBr): $\nu = 1700$ cm^{-1} st (C=O, Amid-I), 1555 st (NO_2 asym.), 1370 m (NO_2 sym.), 1495 m (Aromaten-Schwingung); 700, 757 m (C_6H_5 -Wagging); ($CHCl_3$): $\nu = 1685$ cm^{-1} (CO; Amid).

Cycloaddition ohne Dipolarophil ^{67,72)}

a. 83.1 mg (0.477 mmol) **5a** und 1 ml (18.7 mmol) Nitromethan wurden im

Einschlußrohr 5 d auf 60°C erwärmt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde in CDCl_3 aufgenommen. Im ^1H NMR-Spektrum war kein Cycloaddukt (7a, 8a oder 67a) zu erkennen.

b. 86.3 mg (0.495 mmol) 5a, 1 ml (18.7 mmol) Nitromethan und ein Tropfen Wasser wurden im Einschlußrohr 5 d auf 60°C erwärmt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wog man 32.9 mg (0.196 mmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan als Standard zu. Der Flächenvergleich des Standardsignals mit den o-Phenyl-Protonen von 5a (δ 8.34–8.10) zeigte noch 54% 5a. Die NMR-Signale der Cycloaddukte 7a und 8a waren kaum vom Rauschen zu unterscheiden. Bei Verlängerung der Reaktionszeit (14 d; 0.515 mmol 5a, 18.7 mmol Nitromethan, 1 Tropfen Wasser) und mit Trimethoxybenzol als Standard (44.6 μmol) fand man 21% 7a+8a im 73:27-Verhältnis; 67a war im ^1H NMR-Spektrum nicht nachzuweisen.

12.2.2 Das dritte Isomer

9.60 g (29.7 mmol) 7a in 40 ml CHCl_3 wurden in einer abgeschmolzenen Ampulle 18 h auf 140°C erwärmt. Aus dem Reaktionsgemisch isolierte man nach PDC mit THF/Cyclohexan (25:75) 1.73 g 67a (18%, R_f 0.26). Aus Ether kristallisierten farblose Brocken mit Schmp. 105.0–106.5°C (Lit. ⁶⁷⁾ 105–108°C).

(5R^{*},6R^{*},7S^{*})-(±)-2,3,6,7-Tetrahydro-6-nitro-5,7-diphenyl-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on (67a)

^1H NMR (CDCl_3 , Abb.14, Tab.19): δ = 7.44–7.16 (m; C_6H_5), 7.20 (s; C_6H_5), 5.59 (d; 7-H), 5.01 (dd; 6-H), 4.18 (d; 5-H), 3.76–2.54 (m; 3-H₂, 2-H₂); $^3J_{6,7}$ = 4.75 Hz, $^3J_{5,6}$ = 7.85 Hz, $^4J_{5,7}$ = 0 Hz.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 175.6 (s; C=O), 138.1, 134.0 (2s; 2 Phenyl-C), 129.5, 129.1, 129.1, 128.4, 127.8, 126.1 (6d; Phenyl-CH), 100.4 (d; 6-2), 74.1 (d; C-5), 62.0 (d; C-7), 44.8 (t; C-3), 29.2 (t; C-2).

IR (KBr): ν = 1714 cm^{-1} st (C=O, Amid-I), 1558 st (NO_2 asym.), 1367 m (NO_2 sym.), 1496 w (Aromaten-Schwingung); 699, 731, 765 m (C_6H_5 -Wagging, fallende

Intensität); (CHCl_3): $\nu = 1705 \text{ cm}^{-1}$ (CO, Amid).

(C1/III)	5.365 mg Subst.;	13.168 mg CO_2 ;	2.560 mg H_2O ;
	3.840 mg Subst.;	0.451 ccm N_2	bei $25^\circ\text{C}/723 \text{ Torr}$.
$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$	Ber. C 66.86	H 5.30	N 13.00
(323.34)	Gef. C 66.98	H 5.34	N 12.80

Zur thermodynamischen Stabilität der Cycloaddukte 67a und 7a

a. 77.3 mg (0.239 mmol) **7a** und 19.0 mg (0.113 mmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan wurden in 0.4 ml CDCl_3 1 h auf 60°C erwärmt; im ^1H NMR - Spektrum war kein **8a** nachzuweisen. Da geringe Mengen Base bei Raumtemp. in Minutenfrist das Gleichgewicht zwischen **7a** und **8a** einstellen würden, kann eine Basenverunreinigung ausgeschlossen werden. Nach weiteren 16 h bei 160°C waren die NMR - Signale von **7a** verschwunden. Stattdessen fand man die von **67a** (44%) und von **6** (54%).

b. 70.2 mg (0.217 mmol) **67a** in 0.4 ml CDCl_3 wurden analog **7a** 16 h auf 160°C erwärmt. Das ^1H NMR - Spektrum zeigte unverändertes **67a**; **6**, **7a** oder **8a** waren nicht nachzuweisen.

Abfangreaktionen mit ADME

a. 85.3 mg (0.264 mmol) **7a**, 77.6 mg (0.546 mmol) ADME und 22.1 mg (0.132 mmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan wurden in 0.4 ml CDCl_3 16 h auf 160°C erwärmt. Im ^1H NMR - Spektrum war kein **7a** nachzuweisen. Man fand 61% β - Nitrostyrol als Cycloreversionsprodukt. Statt des erwarteten **44a** traten 56% **50** auf. Vermutlich wurde **44a** durch im Röhrchen vorhandenen Sauerstoff zu **50** oxidiert (Kap. 9.10).

b. 75.6 mg (0.234 mmol) **67a**, 123 mg (0.866 mmol) ADME und 40.6 mg (0.242 mmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan wurden in 0.4 ml CDCl_3 16 h auf 160°C erwärmt. 93% des eingesetzten **67a** wurden wiedergefunden.

12.2.3 Quantitative HPLC – Analyse der Addukte

Löslichkeiten von 5a,7a und 8a in THF/Cyclohexan 1:1

Etwa 60 mg kochte man in 2 ml THF/Cyclohexan 1:1 auf und kühlte auf Raumtemp. ab. 1 ml der über den Kristallen stehenden Mutterlauge wurde in einem Erlenmeyerkolben zur Trockne eingedampft, die zurückbleibenden Kristalle gewogen. Es lösen sich in 1 ml THF/Cyclohexan (1:1): 22.2 mg **7a**, 35.8 mg **8a** bzw. 1.74 mg **5a**.

R_f – Werte und Extinktions – Korrektur

DC – Tests wiesen **67a** als geeigneten Standard bezüglich seines R_f – Wertes aus (THF/Cyclohexan 25:75; **7a,8a**: R_f 0.07; **6**: R_f 0.79; **67a**: R_f 0.26).

Zur Reinheitsuntersuchung wurden 30 µl einer Lösung von 4.52 mg (14.0 µmol) **67a** in 1 ml Cyclohexan/THF (1:1) auf die Zorbax – Sil – Säule aufgebracht. Das HPL – Spektrum zeigte keine Verunreinigung an **6**, **7a** oder **8a** (t_R von **6** 2.7 min; **7a** 14.9 min; **8a** 18.1 min; **67a** 5.5 min). Die Bestimmung des Extinktions – Korrekturfaktors erfolgte aus Spektren bekannter **67a/7a** Gemische.

5.48 mg (16.9 µmol) **7a** und 5.11 mg (15.8 µmol) **67a** löste man in 1 ml – Meßkölbchen in THF/Cyclohexan ca. 1:1 und fertigte ein HPL – Chromatogramm an (15 µl Auftragungsvolumen). Aufgrund der ungleichen Einwaagen war die Fläche von **67a** mit dem Konzentrationsfaktor 1.07 zu multiplizieren. Dennoch war die Fläche des **7a** – Signals bei 254 nm um Faktor 1.27 größer als die von **67a** (Mittelwert aus 2 Auftragungen). Dies ist der gesuchte UV – Korrekturfaktor. Wiederholung mit 5.06 mg **7a** und 7.68 mg **67a** lieferte 1.31 als Extinktions – Korrekturfaktor. Der Mittelwert 1.29 wurde bei den folgenden Umsatzbestimmungen benutzt.

In analoger Weise (5.61 mg **7a**, 5.71 mg **8a**) wurde der Extinktions – Korrekturfaktor von **7a** und **8a** zu 1.00 und bei Wiederholung mit ähnlichen Einwägen zu 1.01 bestimmt (Mittelwert aus 2 bzw. 3 Auftragungen). 1.00 wurde im folgenden benutzt.

Nachweisgrenze von **8a** neben **7a**

5.79 mg (17.9 µmol) frisch umkristallisiertes **7a** wurden im 1 ml Meßkolben in 0.5 ml

THF gelöst und mit Cyclohexan zur Eichmarke aufgefüllt. 30 μ l davon brachte man auf die HPLC – Trennsäule auf. Nach Passieren von **7a** und Aufzeichnung des Signals wurde die Empfindlichkeit des UV – Detektors 400fach verstärkt. Ein **8a** – Signal, von einer evtl. Verunreinigung des **7a** herrührend, war nicht mehr mit Sicherheit zu erkennen, da es sich kaum vom Rauschen unterschied (Abb.21). Nach Zugabe von 409 ng (71 ppm) **8a** zur **7a** – Lösung wurde das **8a** – Signal im Chromatogramm sichtbar und weitere 409 ng **8a** hatte ein deutliches **8a** – Signal zur Folge.

Zur Berechnung des **8a** – Anteils wurde die Fläche des **7a** – Peaks mit dem Verstärkungsfaktor (400) vervielfältigt. Zu diesem Produkt addierte man die Fläche des **8a** – Signals; sodann wurde **8a** in % dieser Summe ausgedrückt. Die Bestimmung kleiner Flächen ist problematisch und ergibt hier zu große Werte. Die künstlichen Beimischungen von 71 und 142 ppm wurden aus den Peakflächen zu 154 bzw. 262 ppm ermittelt. Fehlerquellen gibt es viele; z.B. wurden die Verstärkerstufen des Detektors nicht nachgeprüft.

12.2.4 Äquilibrierung von cis – und trans – Addukt mit 1,4 – Diazabicyclo[2.2.2]octan

7a bzw. **8a** und DABCO wurden in volumetrische Fläschchen eingewogen und bei Raumtemp. mit CDCl_3 aufgefüllt. Das verwendete CDCl_3 enthielt 2 Vol% Tetramethylsilan. Die Meßkölbchen thermostatisierte man auf die benötigte Temperatur und zog die Proben mit Konstriktionspipetten. Die aus dem Lösungsmittelvolumen zurückgerechnete Substanzmenge an DABCO korrigierte man mithilfe des kubischen Ausdehnungskoeffizienten des Chloroforms.

Das auf die benötigte Temperatur eingestellte NMR – Gerät wurde intern auf Tetramethylsilan gelockt; man stellte die sweep – width auf 5 Hz cm^{-1} ein und integrierte – ohne das Spektrum zu schreiben – in bestimmten Zeitabständen über den Bereich der 7 – H + 6 – H von **7a** und **8a**. Die Summe der Integrale wurde gleich 100 gesetzt und ermöglichte es nach der üblichen Korrektur der überlappenden Teilspektren (Kap.12.2.1) **7a** bzw. **8a** in Prozent dieser Summe auszudrücken.

cis - Addukt 8a und 23 mM DABCO bei 0°C

Zur Nullzeit wurden die im Eisbad vorgekühlten Lösungen von 34.9 mg (108 μ mol) **8a** in 400 μ l CDCl_3 und 1.22 mg (10.9 μ mol) DABCO in 100 μ l CDCl_3 im ebenfalls auf 0°C vorgekühlten NMR - Rohr vereinigt. Man durchmischte rasch und gab das NMR - Rohr in das auf 0°C thermostatisierte Gerät. In regelmäßigen Zeitabständen wurde über die Signale (6 - H, 7 - H) von **7a** und **8a** integriert. In den Meßwerttabellen wird % Umsatz auf die Einstellung des Gleichgewichts bezogen, d.i. 100% bei A_e .

t (min)	% 8a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$	t (min)	% 8a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$
39.0	75.2	0.310	144.3	48.1	1.008
48.5	72.2	0.360	152.5	47.4	1.041
61.5	67.5	0.446	162.0	45.3	1.150
73.5	63.0	0.541	174.7	44.1	1.221
84.5	60.8	0.592	192.0	43.0	1.294
101.5	56.3	0.712	205.3	40.9	1.460
111.5	53.7	0.792	227.7	39.3	1.622
124.0	51.3	0.876	259.0	37.5	1.869
132.5	49.6	0.943	289.5	36.4	2.083
A_e nach 3 d	33.5				

Steigung $m = 0.00707$, $k'_1 \psi = 1.18 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, Korrelationskoeffizient 0.9988.

cis - Addukt 8a und 15 mM DABCO bei 0°C

43.6 mg (135 μ mol) **8a** in 500 μ l CDCl_3 ; 980 μ g (8.74 μ mol) DABCO in 100 μ l CDCl_3 . Versuchsdurchführung wie bei oben.

t (min)	% 8a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$	t (min)	% 8a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$
19.0	90.7	0.100	159.0	57.2	0.684
40.5	82.5	0.203	178.7	54.3	0.770
58.7	77.8	0.270	205.3	51.5	0.865
79.0	71.8	0.366	227.0	49.1	0.959
95.0	67.8	0.438	247.0	46.9	1.058
118.0	63.1	0.537	260.5	46.0	1.104
140.0	60.7	0.593	280.3	44.0	1.217
A_e nach 2 d	33.2				

Steigung $m = 0.00425$, $k'_1 \psi = 7.08 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, Korrelationskoeffizient 0.9994.

trans Addukt 7a und 23 mM DABCO bei 0°C

35.0 mg (108 μmol) 7a in 400 μl CDCl_3 ; 1.22 mg (10.9 μmol) DABCO in 100 μl CDCl_3 . Versuchsdurchführung wie oben.

t (min)	% 7a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$	t (min)	% 7a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$
13.8	95.2	0.052	59.8	84.3	0.216
18.8	93.7	0.070	70.2	82.9	0.245
25.2	91.8	0.095	107.8	77.6	0.385
29.8	90.9	0.107	128.3	76.9	0.409
40.0	89.2	0.132	130.0	68.3	1.494
50.5	86.0	0.184			
A_e nach 3 d	66.5				

Steigung $m = 0.00354$, $k_1\psi = 5.89 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, Korrelationskoeffizient 0.991.

trans - Addukt 7a und 20 mM DABCO bei 0°C

34.1 mg (105 μmol) 7a in 500 μl CDCl_3 ; 1.29 mg (11.5 μmol) DABCO in 100 μl CDCl_3 . Versuchsdurchführung wie bei oben.

t (min)	% 7a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$	t (min)	% 7a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$
39.0	92.4	0.086	140.7	78.0	0.358
59.7	87.9	0.150	163.5	76.1	0.419
69.5	86.4	0.174	175.7	75.6	0.437
81.0	84.5	0.208	191.0	74.7	0.471
89.5	84.0	0.218	205.0	73.7	0.515
99.5	82.4	0.250	222.5	73.0	0.549
110.0	80.8	0.300	234.7	72.4	0.582
120.7	79.6	0.315	246.7	71.6	0.631
132.0	78.8	0.336	260.5	71.3	0.651
A_e nach 2 d	66.5				

Steigung $m = 0.00248$, $k_1\psi = 4.13 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, Korrelationskoeffizient 0.9986.

trans - Addukt 7a und 19 mM DABCO bei 0°C

44.0 mg (136 μmol) 7a in 500 μl CDCl_3 ; 1.22 mg (10.9 μmol) DABCO in 100 μl CDCl_3 . Versuchsdurchführung wie bei oben.

t (min)	% 7a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$	t (min)	% 7a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$
48.8	91.6	0.097	138.4	81.9	0.260
58.1	90.4	0.113	147.9	81.4	0.271
69.5	88.6	0.139	159.8	80.6	0.290
78.8	87.4	0.158	168.8	79.6	0.315
88.8	86.2	0.178	178.2	79.3	0.322
98.0	85.5	0.190	187.9	78.8	0.330
109.8	84.4	0.210	198.0	78.2	0.352
118.8	84.0	0.218	208.8	77.7	0.367
127.8	83.3	0.229	222.5	76.8	0.395
A _e nach 2 d		66.5			

Steigung $m = 0.00178$, $k_1\psi = 2.97 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, Korrelationskoeffizient 0.998.

cis - Addukt 8a und 0.90 mM DABCO bei 34°C

44.2 mg (137 μmol) 8a in 500 μl CDCl_3 ; 60.3 μg (0.538 μmol) DABCO in 100 μl CDCl_3 . Versuchsdurchführung wie bei oben.

t (min)	% 8a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$	t (min)	% 8a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$
1.37	68.5	0.430	9.24	38.0	1.965
2.58	58.8	0.652	9.90	37.7	2.030
3.80	51.4	0.892	10.57	36.4	2.417
6.50	41.9	1.446	10.97	36.5	2.378
7.85	39.5	1.715	15.34	35.9	2.662
A _e nach 3 d		34.8			

Steigung $m = 0.00369$, $k_1\psi = 6.15 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, Korrelationskoeffizient 0.990.

cis - Addukt 8a und 5.1 mM DABCO bei 34°C

44.4 mg (137 μmol) 7a in 500 μl CDCl_3 ; 0.347 mg (3.09 μmol) DABCO in 100 μl CDCl_3 . Versuchsdurchführung wie bei oben.

t (min)	% 8a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$	t (min)	% 8a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$
4.5	94.6	0.056	58.2	48.8	0.975
9.5	87.0	0.145	63.4	47.0	1.058
16.8	77.4	0.276	68.6	45.3	1.147
20.5	73.4	0.340	72.6	44.4	1.199
24.2	69.8	0.402	78.2	43.0	1.290
27.4	65.4	0.488	82.1	42.4	1.333

Fortsetzung der Tab. von S.179

t (min)	% 8a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$	t (min)	% 8a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$
32.1	63.3	0.533	86.1	41.6	1.395
38.4	58.1	0.661	97.2	39.8	1.560
42.2	56.0	0.720	108.5	38.0	1.780
46.5	54.3	0.772	120.1	36.8	1.981
53.3	51.3	0.875			
A_e nach 3 d	35.2				

Steigung $m = 0.0175$, $k'_1 \psi = 2.92 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, Korrelationskoeffizient 0.9989.

cis – Addukt 8a und 2.6 mM DABCO bei 34°C

43.4 mg (134 μmol) 7a in 500 μl CDCl_3 ; 0.175 mg (1.56 μmol) DABCO in 100 μl CDCl_3 . Versuchsdurchführung wie bei oben.

t (min)	% 8a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$	t (min)	% 8a	$\frac{A_0 - A_e}{A_0} \ln \frac{A_0 - A_e}{A - A_e}$
2.6	96.7	0.034	65.4	61.0	0.597
8.0	94.0	0.063	72.2	58.6	0.660
16.2	85.5	0.164	80.0	55.6	0.749
25.6	79.0	0.254	93.4	52.3	0.863
33.2	74.5	0.324	100.9	50.8	0.923
37.8	72.3	0.361	109.5	48.6	1.021
42.6	69.9	0.405	120.1	47.5	1.077
48.6	67.3	0.455	152.7	42.7	1.397
58.5	63.7	0.532	170.8	41.2	1.542
A_e nach 3 d	35.2				

Steigung $m = 0.00922$, $k'_1 \psi = 1.54 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, Korrelationskoeffizient 0.9997.

12.2.5 trans,cis – Isomerisierung von 7a an Adsorbentien

In einem Vorversuch wurden 79.9 mg (0.247 mmol) 7a in 0.5 ml CDCl_3 18 d im NMR – Rohr auf 40°C erwärmt. Es trat keine im ^1H NMR – Spektrum sichtbare Isomerisierung zu 8a auf. Die zu Anfang hellgelbe Lösung war nach 18 d dunkelrot.

a. 150 mg (464 μmol) 7a wurden in 5 ml CHCl_3 20 min bei Raumtemp. gerührt, dann wurde eine 200 μl – Probe abpipetiert. Nach Zugabe von 200 mg Adsorbens entnahm man in regelmäßigen Abständen Proben, wozu man 1 min vor der Proben-

nahme den Rührmotor abstellte und das Adsorbens absitzen ließ. Das Lösungsmittel der Proben wurde sofort, ohne den Mikrokolben zu erwärmen, im Vakuum abgedampft. Jeden Kolben versetzte man mit ca. 10 ml HPLC - Laufmittel (THF/Cyclohexan 1:1) und führte sofort die HPLC - Analyse (vergl. Kap.12.2.3 und 12.2.5) durch. Zur Sicherheit wurden von jeder Probe 2 - 3 Einspritzungen im zeitlichen Abstand von ca. 20 min vorgenommen.

Tab.36 Isomerisierung einer 93 mM **7a** - Lösung in CHCl_3 mit Adsorbentien

Aluminiumoxid Fluka bas. I:

t (min):	10	19	30	70	150
8a (%):	5.2	17.8	20.3	31.6	33.6

Silicagel Woelm 100 - 200 Akt. - St. III:

t (min):	10	16	18	20	31	40	60	71	80
8a (%):	1.0	2.3	2.6	2.7	4.5	6.0	9.1	9.4	11.1

Silicagel Woelm 100 - 200 Akt. - St. I:

t (min):	10	16	30	31	70	71	150
8a (%):	0.6	1.9	2.9	3.5	7.8	9.3	16.9

DuPont Zorbax - Sil (150 mg): keine Isomerisierung nach 123 min

DuPont Zorbax - CN (150 mg): keine Isomerisierung nach 168 min

Merck Kieselgel 40 (200 mg):

t (min):	22.2	45.0	67.2	90.0	118.2
8a (%):	0.58	2.04	3.05	4.88	6.61

b. Isomerisierung von **7a** → **8a** in THF/Cyclohexan mit Perisorb A s.Kap.12.2:8.

12.2.6 Katalyse durch 1 - Benzyldenpyrazolid - 3 - on (**5a**)

In einer Lösung von 5.80 mg (17.9 μmol) **7a** in 0.5 ml THF wurden 1.60 mg (9.18 μmol) **5a** im Ultraschallbad suspendiert und 18 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Vor

dem Auftragen auf die HPLC - Trennsäule wurde die Suspension im volumetrischen Fläschchen mit Cyclohexan auf 1 ml verdünnt. 20 μ l der über den Kristallen stehenden Lösung zeigten im HPL - Chromatogramm **keine** nachweisbare Menge **8a**. Nach Zumischen von 1.63 μ g **8a** zur Suspension fand man 0.020% cis, d.i. 1.16 μ g **8a** im HPL - Chromatogramm.

12.2.7 Pyrazolid - 3 - on (65) als Katalysator

Freisetzung aus Hydrochlorid

Die kurze Vorschrift von DORN ³¹⁾ wurde präzisiert: 8.00 g (65.3 mmol) Pyrazolid - 3 - on·HCl wurden in 80 ml Methanol (abs.) suspendiert. Unter Rühren gab man 3.52 g (65.2 mmol) Natrium - Methanolat zu und rührte weitere 15 min bei Raumtemp.. Das ausgefallene Kochsalz wurde abzentrifugiert, in Methanol aufgeschlämmt und nochmals zentrifugiert. Die vereinigten Lösungen engte man ein, zentrifugierte wiederum und reinigte durch Filtration über Kieselgel (Woelm 100 - 200/Methanol). Das Eluat engte man im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz ein. Das farblose Glas wurde bei 40°C/10⁻² Torr getrocknet; Ausb. 3.62 g (64%).

Pyrazolid - 3 - on (65)

¹H NMR (CDCl₃): δ = 6.28 (brs; 2 NH), 3.43 (AA', 3 Signale; 5 - H₂), 2.45 (BB', 3 Signale; 4 - H₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 50.15 MHz): δ = 177.6 (s; C = O), 46.6 (t; C - 5), 32.5 (t; C - 4).

IR (CHCl₃): ν = 1694 cm⁻¹ (C = O, Amid) mit Schulter bei 1710.

Charakterisierung von 66

DC auf Kieselgel 60 (Merck) mit Ethanol zeigte eine Straße mit R_f 0.00 bis 0.36. Beim Lösen in CDCl₃ (über geglühtem Kaliumcarbonat aufbewahrt) fielen weiße Flocken aus. Ein ¹H NMR - Spektrum dieses Niederschlags in D₆ - DMSO zeigte neben dem Multipllett für die Ringprotonen bei δ 3.53 - 2.29 noch Signale im Aromatenbereich bei 7.11 (m), ein Singulett bei 5.70, ein breites Signal bei 3.96 und die stärksten Signale bei

1.26 – 0.84 (m). Nach DORN sollte Pyrazolid – 3 – on destillierbar sein ¹¹²). Beim Versuch der Destillation bei 10^{-4} Torr fand Zersetzung statt; bis 250°C (Bad) gingen nur wenige rote Tropfen über; auch der Rückstand war rot. Im ^1H NMR – Spektrum des Destillats waren zwei triplett – artige Signalgruppen bei δ 3.20 und 2.23 (Dacheffekt zueinander) sichtbar. Wieder lag die stärkste Signalgruppe lag zwischen δ 1.28 und 0.85. Der Destillationsrückstand löste sich nicht in CDCl_3 .

Nun wurde versucht, Pyrazolid – 3 – on in das Hydrochlorid rückzuführen. 160 mg (1.86 mmol) des glasigen Präparats wurden in 2 ml halbkonz. Salzsäure heiß gelöst. Im Vakuum wurde vom Lösungsmittel befreit und mit ca. 2 ml Ethanol digeriert: 94 mg farblose Kristalle vom Schmp. 192 – 194°C und aus der Mutterlauge weitere 17 mg (49%) mit Schmp. 200 – 203°C. Nach Sublimation der ersten Fraktion lag der Schmp. bei 196 – 198°C (Lit. ⁴²): 202 – 205°C).

8a und Pyrazolid – 3 – on

59.3 mg (183 μmol) frisch umkristallisiertes cis – Addukt **8a** und 1.57 mg (18.3 μmol) des glasartigen Pyrazolidons wurden mit CDCl_3 in einem 1 ml – Meßkölbchen gelöst. Die Lösung wurde im NMR – Rohr auf 80°C erwärmt. Nach 4 d war eine geringe (noch nicht integrierbare) Menge trans – Addukt im ^1H NMR – Spektrum sichtbar; nach 7 d wurden 17% trans – Addukt gemessen.

Eine Lösung von 41.3 mg (128 μmol) **8a** (frisch umkristallisiert) in 0.5 ml CDCl_3 wurde auf 80°C erwärmt. Es ließ sich auch nach 7 d im ^1H NMR – Spektrum kein trans – Addukt nachweisen.

Kein Einfluß auf Cycloaddition

41.6 mg (239 μmol) **5a** und 39.4 mg (264 μmol) **6** wurden in 1 ml – Meßkölbchen in CDCl_3 aufgeschlämmt (der Dipol löst sich anfangs nicht vollständig) und im Dunkeln bei Raumtemp. gerührt (Versuch 1). Im Versuch 2 wurden 44.4 mg (255 μmol) **5a**, 42.1 mg (282 μmol) **6** und 2.30 mg (26.7 μmol) Pyrazolid – 3 – on wie oben umgesetzt. Nach 5 d war in den ^1H NMR – Spektren kein cis – Isomer nachzuweisen.

12.2.8 Basische Verunreinigungen im Lösungsmittel

40.1 mg (124 μ mol) **8a** wurden in 0.5 ml Acetonitril (über Calciumhydrid unter Rückfluß gekocht) gelöst (Probe 1) und bei Raumtemp. aufbewahrt. Bei Probe 2 wurden zusätzlich 36.0 mg (241 μ mol) **6** gelöst. Das ^1H NMR – Spektrum zeigte nach 3 d bei Probe 1 36% Isomerisierungsprodukt **7a**, während bei Probe 2 kein **7a** nachweisbar war. Auch nach 8 d wurde im ^1H NMR – Spektrum der Probe 2 kein Isomer **7a** entdeckt.

Pyrazolid – 3 – on und Acetylendicarbonsäure – dimethylester

32.7 mmol frisch hergestelltes Pyrazolid – 3 – on in 15 ml Methanol (abs.) wurden mit 9.30 g (65.4 mmol) ADME in 5 ml CHCl_3 gemischt und bei Raumtemp. gerührt. Nach 2 d wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand durch SC (Cyclohexan/Essigester 1:1) aufgearbeitet. Man erhielt 7.09 g (59%; R_f 0.26) **44e** als gelbe, stark fluoreszierende Kristalle; Schmp. 119 – 120°C (Cyclohexan/Essigester).

6,7 – Dihydro – 1,2,3 – trimethoxycarbonyl – 5 – oxo – 1H,5H – pyrazolo[1,2 – a] – pyrazol – 1 – essigsäure – methylester (**44e**)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 4.33 – 2.49 (m; 6 – H_2 , 7 – H_2 , – CH_2CO_2 –), 3.96, 3.78, 3.73, 3.65 (4s; 4 OCH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 170.0, 167.6, 163.4, 162.5, 159.0 (5s; 5 CO), 134.1 (s; C – 3), 114.3 (s; C – 2), 74.1 (s; C – 1), 53.6, 53.0, 52.1, 51.9 (4q; 4 OCH_3), 46.8 (t; C – 7), 38.3, 35.1 (2t; $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, C – 6).

IR (CHCl_3): ν = 1737 cm^{-1} (C = O, Ester) mit Schulter bei 1760 (C = O; Ester), 1707 (C = O, Amid).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 353 nm (3.86).

(B7a) 4.630 mg Subst.; 8.305 mg CO_2 , 2.010 mg H_2O ;
3.133 mg Subst.; 0.216 ml N_2 bei 26°C/723Torr.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_9$ Ber. C 48.65 H 4.90 N 7.57

(370.31) Gef. C 48.95 H 4.86 N 7.49

Pyrazolid - 3 - on und trans - β - Nitrostyrol

32.7 mmol frisch hergestelltes Pyrazolid - 3 - on in 15 ml Methanol (abs.) wurden mit 11.3 g (75.7 mmol) trans - Nitrostyrol, das in 5 ml CHCl_3 gelöst war, vereinigt und bei Raumtemp. gerührt. Nach 26 d wurde das Lösungsmittel entfernt und mit SC (Cyclohexan/Essigester 8:2) aufgearbeitet. Man erhielt 400 mg (3%; R_f 0.41) **70** als hellgelbes Öl. Weiteres Eluieren mit Essigester lieferte 1.27 g **71** (17%; Essigester: R_f 0.44).

1,2 - Bis - (2 - nitro - 1 - phenylethyl)pyrazolid - 3 - on (**70**)

Farblose Brocken mit Schmp. 109 - 125°C (Cyclohexan/Essigester).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.63 - 7.15, 7.05 - 6.75 (2m; 2 C_6H_5), 6.01 - 5.48 (m; 2'' - H_2), 5.06 - 4.35 (m; 1'' - H_2 , 1' - H, 2' - H), 3.48 - 2.95, 2.05 - 0.85 (2m; 5 - H_2 , 4 - H_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 176.0 (s; C = O), 135.9, 132.0 (2s; 2Phenyl - C), 129.6, 129.2, 128.1, 128.0 (4d; 10 aromat.CH), 75.8, 73.3 (2t; C - 7, C - 9), 64.2, 57.3 (2d; C - 6, C - 8), 45.8 (t; C - 5), 30.3 (t; C - 4).

IR (CHCl_3): ν = 1700 cm^{-1} (C = O, Amid).

(296) 4.693 mg Subst.; 10.230 mg CO_2 , 2.180 mg H_2O ;

2.838 mg Subst.; 0.370 ml N_2 bei 25°C/729Torr.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$ Ber. C 59.37 H 5.24 N 14.58

(384.38) Gef. C 59.49 H 5.20 N 14.32

1 - (2 - Nitro - 1 - phenylethyl)pyrazolid - 3 - on (**71**)

Farblose Brocken mit Schmp. 110 - 112°C (Cyclohexan/Essigester), Lit. ⁶⁷): 99 - 104°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.33 (s; C_6H_5), 5.13 - 4.33 (m; 1' - H, 2' - H_2), 3.68 - 3.03 (m; 5 - H_2), 2.50 - 2.39 (m; 6 - H_2).

IR (CHCl_3): ν = 1694 cm^{-1} (C = O, Amid).

(Mono)	7.469 mg Subst.; 15.400 mg CO ₂ , 3.730 mg H ₂ O; 2.266 mg Subst.; 0.370 ml N ₂ bei 24°C/722Torr.
C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃	Ber. C 56.16 H 5.57 N 17.86
(235.24)	Gef. C 56.27 H 5.59 N 17.83

HPLC – Lösungsmittel THF/Cyclohexan

a. 20.6 mg (63.7 µmol) **7a** wurden in einem 2 ml – Meßkölbchen mit THF (Fa.Aldrich, für Chromatographie; nachgereinigt durch Destillation in säuregespültem Glasgerät) bis zur Eichmarke aufgefüllt. 500 µl dieser Stammlösung (Lösung A) wurden in einem 1 ml – Meßkölbchen mit Cyclohexan (Fa.Merck, für HPLC) verdünnt (Lösung B) und sofort auf die HPLC – Trennsäule aufgetragen. Der Mittelwert aus zwei Einspritzungen war 0.13% **8a**. Der Modus der Spektrenauswertung mit Verwendung von UV – und Verstärkungsfaktor wurde in Kap.12.2.3 beschrieben. 24 h später nochmals auf die Trennsäule aufgebracht, besaß die Lösung B einen **8a** – Anteil von 0.16% (Mittelwert aus zwei Einspritzungen).

b. 500 µl der Stammlösung A wurden in einem 1 ml – Meßkolben 24 h bei Raumtemp. aufbewahrt, dann mit Cyclohexan zur Eichmarke aufgefüllt und sofort gemessen. 0.18% **8a** war der Mittelwert aus zwei Einspritzungen.

c. Perisorb A wurde in THF (Fa.Aldrich, für Chromatographie) 3 h gerührt, dann mit einer säuregespülten Glasfritte abgetrennt und im Vakuum getrocknet. Lösung B wurde mit 12 mg Perisorb A gerührt. Nach 2.5 h entnahm man die erste Probe. Das HPL – Chromatogramm zeigte 0.21% **8a**. Nach weiteren 12 h war der cis – Wert auf 0.32% gestiegen.

Es ist erstaunlich, daß bei dem kurzen Kontakt von **7a** mit dem Vorsäulenmaterial im HPLC – Experiment ungefähr die gleiche Menge **8a** entstehen soll, wie bei 12 – stündigem Rühren mit dem Vorsäulenmaterial. Zu bedenken ist allerdings, daß bei der HPLC – Analyse eine winzige Menge **7a** in Kontakt mit einer relativ großen Menge Vorsäulenmaterial gelangt, während bei dem in vitro Versuch vergleichbare Mengen eingesetzt wurden.

12.2.9 Versuche zur Stereospezifität

Alle verwendeten Geräte waren säuregespült. Durch Umwickeln mit Alufolie wurde bei Reaktion und Aufarbeitung Lichteinwirkung weitestgehend ausgeschlossen. Das verwendete 1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on (farblose, feinkristalline Brocken) besaß nach mehrmaligem Umkristallisieren unter Argon aus abs. Ethanol Schmp. 203 - 205°C (Lit. ⁴⁹) 214°C; Lit. ³¹) 205 - 208°C). trans - β - Nitrostyrol (gelbe, lange Nadeln) schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ethanol bei 57 - 58°C (Lit. ¹⁰⁶) 58°C). Das Methylenchlorid wurde nach Vorreinigung über bas. Aluminiumoxid in einer säuregespülten Apparatur über Phosphorpentoxid destilliert. Die Ausführung der Versuche wird exemplarisch an Versuch 1 der Tab.21 gezeigt.

Versuch 1

80.2 mg (0.461 mmol) **5a** und 210 mg (1.41 mmol) **6** wurden im 2ml - Meßkölbchen in CH₂Cl₂ 3.2 h bei Raumtemp. gerührt. Die gelbe Lösung in der noch etwas **5a** suspendiert war, leerte man in ein 10 ml Rundkölbchen und zog an der Ölpumpe das Lösungsmittel ab. Der Kristallkuchen wurde in ca. 2 ml THF suspendiert, die Lösung auf einer Glasfritte vom ungelösten **5a** abgetrennt und in ein 4 ml - Meßkölbchen gesaugt. Nach Verdünnen mit Cyclohexan bis zur Eichmarke wurden bei 3 Einspritzungen je 20 μ l Lösung (**Lösung A**) auf die HPLC - Trennsäule aufgetragen. Wellenlänge des UV - Detektors: 254 nm. Standen die zunächst klaren Lösungen mehrere h bei Raumtemp., begann sich das trans - Addukt in gelben Nadeln abzuscheiden.

Nach Passieren des Nitrostyrol - Signals (t_R 2.5 min) wählte man zur Aufnahme des **67a** - Peaks (t_R 5.8 min) Verstärkerstufe 0.02. Für die Registrierung des darauffolgenden **7a** - Signals (t_R 16.6 min) wurde die geringste Verstärkung (2.0) benutzt. Nachdem der Schreiber auf die Grundlinie zurückgekehrt war, wurde sofort auf die höchste Verstärkung (0.005) zur Aufnahme von **8a** umgestellt (Tab.37). Die Retention des Dipolarophils war >99.993%.

Tab.37 Berechnung der Anteile von **7a**, **8a** und **67a** bei der Cycloaddition von **5a** und **6** (Versuch 1), bezogen auf **7a** + **66a** (HPLC); FE = Flächeneinheiten;
Verst.St. = Verstärkerstufe; Nachweisgrenze von **8a**: 71 ppm

Auftragung	7a (FE)	67a FE	und	%	8a (ppm)
Nr.	Verst.St. 2.0	Verst.St. 0.02			
1	121	44.8		0.48	< 71
2	126	41.7		0.43	< 71
3	129	43.3		0.43	< 71
		Mittelwert	:	0.45	< 71

Zur Berechnung des **67a**-Anteils wurde die Fläche des **7a**-Peaks mit dem Verstärkungsfaktor 100 und die des **67a**-Peaks mit dem Extinktionskorrektur-Faktor 1.29 vervielfältigt. Die Summe dieser beiden Produkte wurde mit 100% Cycloaddukt gleichgesetzt und **67a** in % dieser Summe ausgedrückt. Bei Versuch 1 resultierte ein mittlerer **67a**-Gehalt von 0.45%. Das **8a**-Signal war in der Größenordnung des Rauschens und konnte nicht gemessen werden. Zur Berechnung der Retention am Dipolarophil wurde deshalb die Nachweisgrenze nach Kap.12.2.3 zugrundegelegt.

Tab.38 Berechnung der **7a**-Ausb. in Versuch 1 nach Zuwaage von 21.3 mg (65.9 μ mol) **67a** als Standard; Verst.St. 2.0; FE = Flächeneinheit

Einspritzg.Nr.	67a (FE)	7a , FE und μ mol	
1	35.7	56.0	80.1
2	66.0	109.	84.4
3	69.0	113.	83.7
		Mittelwert	82.7 (18% Ausb.)

Für die Umsatzbestimmung wurde **67a** als Standard zur **7a**-Analyse zugewogen; den aus der Cycloaddition hervorgehenden **67a**-Anteil vernachlässigte man. Die oben benutzte Lösung A wurden zu 21.32 mg (65.9 μ mol) **67a** in einen 10 ml-Meßkolben

pipettiert, der mit HPLC - Laufmittel bis zur Eichmarke aufgefüllt wurde. In 3 Einspritzungen wurden je 24 μl aufgetragen. Wellenlänge der UV - Analyse: 254 nm und Verstärkerstufe 2.0.

Wenn die Fläche von **67a** vervielfältigt mit 1.29 (Extinktions - Korrekturfaktor) einer Adduktmenge von 65.9 μmol entspricht, kann über den Dreisatz die Adduktmenge **7a** berechnet werden (Tab.38).

12.3 Andere Azomethinimine der Pyrazolid - 3 - on - Reihe und β - Nitrostyrol

12.3.1 1 - Isopropylidenpyrazolid - 3 - on (**5b**)

a. 402 mg (3.19 mmol) **5b** und 768 mg (5.15 mmol) trans - β - Nitrostyrol in 5 ml CHCl_3 reagierten 13 d bei Raumtemp.. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand mit Ether überschichtet. Es fielen 500 mg (57%) klebrige, orange Kristalle aus, die aus Essigester umgelöst, 276 mg (31%) hellorange Nadeln ergaben; Schmp. 97 - 97.5°C.

b. 41.5 mg (329 μmol) **5b**, 77.3 mg (518 μmol) trans - β - Nitrostyrol, 11.0 mg (65.4 μmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl_3 , 60°C; 2 d. Vergleich des Standardsignals mit 7 - H (δ 5.62) von **7b** ergab 96%.

c. 213 mg (774 μmol) **7b** und 8.63 mg (77.0 μmol) DABCO wurden in 0.5 ml CDCl_3 im abgeschmolzenen NMR - Rohr auf 100°C erwärmt. Nach 9 h zeigte das ^1H NMR - Spektrum unverändertes **7b**.

($6\text{R}^*, 7\text{R}^*$) - ($\pm$) - 2,3,6,7 - Tetrahydro - 5,5 - dimethyl - 6 - nitro - 7 - phenyl - 1H,5H - pyrazolo[1,2 - a]pyrazol - 1 - on (**7b**)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.24 (s; C_6H_5), 5.62 (d; 7 - H), 4.80 (d; 6 - H), 3.71 - 2.44 (m; 2 - H_2 , 3 - H_2), 1.39, 0.90 (2s; 2 CH_3); $^3\text{J}_{6,7}$ = 7.0 Hz.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 173.3 (s; CO), 138.1 (s; Phenyl - C), 129.1, 128.4, 126.0 (3d; Phenyl - CH), 100.2 (d; C - 6), 66.6 (s; C - 5), 57.8 (d; C - 7), 40.4 (t; C - 3), 31.9 (t; C - 2), 23.6, 13.7 (2q; 2 CH_3).

(B 14) 4.340 mg Subst.; 9.757 mg CO₂, 2.460 mg H₂O;
2.235 mg Subst.; 0.314 ml N₂ bei 27°C/731 Torr.

C₁₄H₁₇N₃O₃ Ber. C 61.07 H 6.22 N 15.26
(275.30) Gef. C 61.35 H 6.34 N 15.38

12.3.2 1-(2,4,6-Trimethylbenzyliden)-pyrazolid-3-on

a. 1.05 g (4.85 mmol) **5d** und 766 mg (5.14 mmol) *trans*-β-Nitrostyrol reagierten 4 d bei 60°C in 5 ml CHCl₃. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der ölige Rückstand durch SC getrennt. Neben 310 mg Nitrostyrol (Ether/Cyclohexan 1:1; R_f 0.78) erhielt man 429 mg **67d** (24%; R_f 0.24) und 1.32 g **7d** (74%; R_f 0.05).

b. 73.5 mg (340 μmol) **5d**, 104 mg (697 μmol) *trans*-Nitrostyrol, 11.0 mg (65.5 μmol) Trimethoxybenzol, 0.5 ml CDCl₃, 60°C; 44 h. Der Vergleich mit den 6-H von **7d** und **67d** zeigte 88% Addukt mit **7d:67d** = 71:29 an. Weder der DC-Vergleich mit den Reinsubstanzen (Cyclohexan/Essigester 1:1; **7d**: R_f 0.36, **67d**: R_f 0.74, **8d**: R_f 0.42) noch das ¹H NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches boten einen Hinweis auf das "nicht-stereospezifische" Produkt **8d**.

(5R*,6S*,7R*)-(±)-2,3,6,7-Tetrahydro-5-(2,4,6-trimethylphenyl)-6-nitro-7-phenyl-1*H*,5*H*-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on (**7d**)

Gelbe Nadeln, Schmp. 125–126°C (Cyclohexan).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.33 (s; C₆H₅), 6.78 (br s; 5'-H, 3'-H), 5.64 (d; 7-H), 5.13 (dd; 6-H), 4.51 (d; 5-H), 3.60–2.01 (m; 2-H₂, 3-H₂), 2.45, 2.26, 2.20 (3s; 3 CH₃); ³J_{5,6} = 6.8 Hz, ³J_{6,7} = 3.0.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 163.7 (s; C=O), 138.6, 138.4, 137.2, 134.7 (4s; C-6', C-2', C-4', Phenyl-C), 132.2, 129.6 (2d; C-5', C-3'), 129.4, 129.1, 126.8 (3d; 3 Phenyl-CH), 123.1 (s; C-1'), 97.2 (d; C-6), 71.2 (d; C-5), 60.0 (d; C-7), 51.7 (t; C-3), 36.9 (t; C-2), 21.3, 20.9 und 20.8 (3q; 6'-CH₃, 2'-CH₃, 4'-CH₃).

IR (KBr): ν = 1699 cm⁻¹ st (C=O, Amid-I), 1558 st (NO₂ asym.), 1368 m (NO₂ sym.), 1496 w (Aromaten-Schwingung); 700, 765 m (C₆H₅-Wagging; fallende Inten-

sität); (CHCl₃): $\nu = 1685 \text{ cm}^{-1}$ (CO; Amid).

(S1/I) 3.110 mg Subst.; 7.862 mg CO₂, 1.760 mg H₂O;

3.173 mg Subst.; 0.331 ml N₂ bei 25°C/725Torr.

C₂₁H₂₃N₃O₃ Ber. C 69.02 H 6.34 N 11.50

(365.42) Gef. C 68.99 H 6.33 N 11.40

(5R^{*},6R^{*},7S^{*})-(±)-2,3,6,7-Tetrahydro-5-(2,4,6-trimethylphenyl)-6-nitro-7-phenyl-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on (67d)

Farblose Brocken, Schmp. 124 - 126°C (Cyclohexan).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 7.51 - 7.16$ (m; C₆H₅), 6.75 (s; 5'-H, 3'-H), 5.74 (d; 7-H), 5.45 (dd; 6-H), 4.74 (d; 5-H), 3.74 - 2.64 (m; 2-H₂, 3-H₂), 2.20 (s, breit mit Schulter bei tiefem Feld; 3 CH₃), ³J_{5,6} = 8.7 Hz, ³J_{6,7} = 4.2 Hz.

¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 176.6$ (s; C = O), 138.9, 138.5, 138.1 (3s; Phenyl-C, C-4', C-2', C-6'), 131.7, 129.9 (2d; C-5', C-3'), 129.0, 128.3, 125.7 (3d; 3 Phenyl-CH), 124.9 (s; C-1'), 97.0 (d; C-6), 70.2 (d; C-5), 62.6 (d; C-7), 44.1 (t; C-3), 29.0 (t; C-2), 20.8 (q; 3 CH₃).

IR (KBr): $\nu = 1718 \text{ cm}^{-1}$ st (C = O, Amid-I), 1556 st (NO₂ asym.), 1368 m (NO₂ sym.), 1496 w (Aromaten-Schwingung); 698, 724, 760, 750 m (C₆H₅-Wagging, fallende Intesität); (CHCl₃): $\nu = 1705 \text{ cm}^{-1}$ (CO; Amid).

(S1/II) 3.679 mg Subst.; 2.130 mg CO₂, 9.271 mg H₂O;

3.241 mg Subst.; 0.333 ml N₂ bei 24°C/732Torr.

C₂₁H₂₃N₃O₃ Ber. C 69.02 H 6.34 N 11.50

(365.42) Gef. C 68.77 H 6.48 N 11.42

Isomerisierung von 7d

a. 200 mg (547 μmol) 7d und 6.40 mg (57.0 μmol) DABCO wurden in 4 ml CDCl₃ 6 h unter Rückfluß gekocht. Es wurde vom Lösungsmittel befreit und der farblose Rückstand aus Essigester umkristallisiert: 65 mg 8d (33%), Feine, verfilzte Nadeln mit Schmp. 184 - 185.5°C (Essigester).

b. 106 mg (290 μmol) **7d**, 3.04 mg (27 μmol) DABCO, 0.4 ml CDCl_3 , 60°C ; 1 d.
Durch Vergleich der 6-H von **8d** (δ 5.81) und 7-H von **7d** (δ 5.64) wurde **7d:8d** = 21:79 bestimmt.

c. 114 mg (312 μmol) **8d**, 3.80 mg (34 μmol) DABCO, 0.4 ml CDCl_3 , 60°C ; 2 d.
Die ^1H NMR - Auswertung ergab **7d:8d** = 20:80.

(5R*,6R*,7R*)-(±)-2,3,6,7-Tetrahydro-5-(2,4,6-trimethylphenyl)-6-nitro-7-phenyl-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1-on (8d)

^1H NMR (CDCl_3 ; Teilspektrum 5-H, 6-H, 7-H mit LAME simuliert): δ = 7.25 (s; C_6H_5), 6.69 (s; 5'-H, 3'-H), 5.81 (dd; 6-H), 5.31 (d; 7-H), 5.01 (d; 5-H), 3.48-2.63 (m; 2-H₂, 3-H₂), 2.55, 2.42 und 2.21 (3d; 3 CH₃); $^3\text{J}_{6,7}$ = 9.3 Hz, $^4\text{J}_{5,7}$ = -0.16, $^3\text{J}_{5,6}$ = 9.1 Hz.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 164.5 (s; C=O), 138.8, 137.9 (2s; Phenyl-C, C-4', C-2' oder C-6') 131.6, 129.9, 129.5, 128.4, 128.1 (5d; 5 arom. CH), 130.3 (s; C-2' oder C-6'), 124.5 (s; C-1'), 94.1 (d; C-6), 66.7 (d; C-5), 59.2 (d; C-7), 50.8 (t; C-3), 37.0 (t; C-2), 21.0, 21.0 (2q; 3 CH₃).

Die Epimerisierung an C-6 schafft der Mesitylgruppe in **8d** mehr Raum im Vergleich zu **7d**. Zwar zeigt das ^1H NMR - Spektrum von **8d** nach wie vor drei getrennte Methylsignale (δ 2.55, 2.42, 2.21), von denen aber die beiden bei tiefstem Feld auffällig verbreitert sind. Das ^{13}C NMR - Spektrum, das die drei Methyl-C's von **67d** mit einem flaschenhalsähnlich verdickten Signal wiedergibt, während bei **7d** drei Quartetts unterscheidbar sind, zeigt bei **8d** zwei Quartetts. C-3' und C-5' des Mesitylrests treten als getrennte Signale bei δ 131.6 und 129.9 auf. Bei tiefem Feld finden wir C-4' der Mesitylgruppe und C-1'' des Phenylrests bei δ 138.8 und 137.9. Das Singulett bei δ 138.8 zeigt ein erstaunlich großes Integral. Wir vermuten, daß es als zweites Signal C-2' oder C-6' des Mesitylrests beherbergt. Dem Singulett bei δ 130.3 wird C-2' bzw. C-6' zugeordnet. Wie erwartet, finden wir C-1' des Mesitylrests hochfeldverschoben bei δ 124.5.

IR (CHCl_3): ν = 1693 cm^{-1} (CO, Amid).

(S1/cis)	3.793 mg Subst.; 9.580 mg CO ₂ , 2.180 mg H ₂ O;
	3.487 mg Subst.; 0.346 ml N ₂ bei 26°C/726Torr.
C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃	Ber. C 69.02 H 6.34 N 11.50
(365.42)	Gef. C 68.93 H 6.43 N 10.82

Isomerisierung von 8d zu 67d

70.0 mg (0.192 mmol) **8d** wurden in 0.4 ml CDCl₃ gelöst und 16 h im Einschlußrohr auf 160°C erwärmt; die ¹H NMR - Signale von **8d** waren verschwunden. Dafür traten die von **6** und **67d** auf, während **5d** im Spektrum nicht mit Sicherheit erkannt wurde. DC - Vergleich mit Reinverbindungen sicherte Nitrostyrol (Ether/Cyclohexan 1:1; R_f 0.73) und **67d** (R_f 0.26).

12.3.3 1 - (9 - Anthrylmethylen) - pyrazolid - 3 - on (5c)

306 mg (1.11 mmol) **5c** und 499 mg (3.35 mmol) **6** in 3 ml D₆ - DMSO wurden bei Raumtemp. unter Lichtausschluß gerührt. Das ¹H NMR - Spektrum zeigte nach 9 d Reaktionszeit die unveränderten Ausgangsverbindungen.

13 (3 + 2) - Cycloadditionen an Thione

13.1 1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on (5a) und 2,2,4,4 - Tetramethylcyclobutanon - 3 - thion (79a)

13.1.1 Präparative Umsetzungen und Konstitution der Produkte

a. 1.02 g (5.86 mmol) **5a** und 1.83 g (11.7 mmol) Monothion **79a** wurden in 4 ml CDCl₃ aufgeschlämmt und 1 d auf 60°C erwärmt. Die SC lieferte 1.03 g eines Gemisches aus **80a** und **81a** (Cyclohexan/Essigester 2:1; **80a**: R_f 0.41; **81a**: R_f 0.37). Beim weiteren Eluieren der Trennsäule mit Ethanol isolierte man 377 mg **5k** (31%) als feinkristallines Pulver; **5k** kristallisierte auch aus dem Reaktionsgemisch beim Aufbewahren bei Raumtemp. aus. Die Trennung von **80a** und **81a** gelang durch SC mit Cyclohexan/Essigester (3:1); 637 mg **80a** (37%) und 162 mg **81a** (8%) blieben nach Entfernen des Lösungsmittels als gelbe Öle zurück.

b. 56.7 mg (326 μmol) **5a**, 56.4 mg (361 μmol) **79a**, 30.6 mg (182 μmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl_3 , 60°C , 23 h. Dem Flächenvergleich diene das 3-H von **80a** (δ 6.26), das 3'-H von **81a** (4.76) und 5-H₂ für **5k** (4.25). Ausb.: 43% **80a**, 12% **81a**, 48% **5k**; **5a** war verbraucht.

c. 64.2 mg (368 μmol) **5a**, 99.1 mg (634 μmol) **79a** und 30.1 mg (179 μmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan wurden mit 0.5 ml CDCl_3 im NMR-Rohr suspendiert und nach Abschmelzen des Rohres sofort auf -78°C gekühlt. Kurz vor Aufnahme des ersten ^1H NMR-Spektrums erwärmte man im 80°C -Bad und entnahm zur Aufnahme der NMR-Spektren; die Meßzeit wurde von der Reaktionszeit abgezogen. Die Standardanalyse erfolgte wie oben. Während zu Beginn eine Suspension (ungelöstes **5a**) vorlag, war bei den letzten Messungen (Tab.39 und Abb.31) alles gelöst.

Tab.39 Umsetzung von **5a** und **79a** in CDCl_3 bei 80°C (μmol)

Reaktionszeit (h)	81a	80a	Reaktionszeit (h)	81a	80a
0.17	25	101	2.08	35	172
0.25	19	127	3.75	39	156
0.42	22	170	5.42	47	150
0.58	26	166	7.42	54	138
1.00	32	192	11 h 100°C	86	99.0

6,7-Dihydro-1,3-diphenyl-5H-pyrazolo[1,2-c][1,3,4]thiadiazol-5-on (80a)

Farblose, derbe Spieße; Schmp. $121.5 - 122.5^\circ\text{C}$ (Essigester/Cyclohexan).

^1H NMR (CDCl_3 , Tab.24): δ = 7.64 – 7.02 (m; 2 C_6H_5), 6.26 (s; 3-H), 4.94 (s; 1-H), 3.72 – 2.26 (m; 6-H₂, 7-H₂).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 174.6 (s; C=O), 140.7, 134.5 (2s; 2 Phenyl-C), 129.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.1 und 126.9 (6d; 6 Phenyl-CH), 76.0 (d; C-1), 60.3 (d; C-3), 44.2 (t; C-7), 28.9 (t; C-6).

MS (Direkt, $80 - 90^\circ\text{C}/20\text{eV}$): m/z = 296 (6% M^+), 174 (24% **5a**⁺), 122 (89% $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHS}^+$), 121 (100% $\text{C}_6\text{H}_5\text{CS}^+$).

IR (KBr): $\nu = 1738 \text{ cm}^{-1}$ st (C=O, Ester), 1691 st (C=O, Amid-I), 1495 w (Aromaten - Schwingung); 1169, 1357, 1209 st (C-O, fallende Intensität); 713, 705, 764, 771 m (C_6H_5 - Wagging); (CHCl_3): $\nu = 1717$ (CO; Amid).

(68/I) 3.681 mg Subst.; 9.331 mg CO_2 , 1.810 mg H_2O ;
2.335 mg Subst.; 0.206 ml N_2 bei $27^\circ\text{C}/729$ Torr;
8.649 mg Subst.; 5.89 ml 0.005 M $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ - Lsg.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$	Ber.	C 68.89	H 5.44	N 9.45	S 10.82
(296.38)	Gef.	C 69.18	H 5.50	N 9.63	S 10.92

Die Daten einer Röntgenstruktur sind im Anhang angeführt.

6',7' - Dihydro - 2,2,4,4 - tetramethyl - 3' - phenylspiro[cyclobutan - 1,1' - [5H] - pyrazolo[1,2 - c][1,3,4]thiadiazol] - 3,7' - dion (81a)

Feine, farblose Nadeln (Cyclohexan); Schmp. $132.5 - 133.5^\circ\text{C}$ (Zers.); rote Schmelze.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.61 - 7.06$ (m; C_6H_5), 4.76 (s; 3' - H), 3.49 - 2.56 (m; 5' - H_2 , 6' - H_2), 1.47, 1.42, 1.37, 1.35 (4s; 4 CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , Tab.27): $\delta = 216.4$ (s; C - 3), 166.8 (s; C - 7'), 133.5 (s; Phenyl - C), 129.6, 128.8 und 128.2 (3d; 3 Phenyl - CH), 78.3 (s; C - 1'), 72.5 (d; C - 3'), 67.1 und 66.0 (2s; C - 2, C - 4), 49.1 (t; C - 5'), 36.9 (t; C - 6'), 27.5, 26.2, 21.1 und 19.3 (4q; 4 CH_3).

MS (Direkt, $80^\circ\text{C}/70\text{eV}$): $m/z = 330$ (M^+ ; 13%), 260 (13%), 218 (14%), 176 (12%), 175 (protoniertes 5a; 100%), 173 (23%), 160 (21%), 158 (13%), 157 (89%), 156 (79a; 36%), 132 (78%), 118 (67%), 96 (24%), 91 (C_7H_7 ; 25%), 86 ($\text{C}_4\text{H}_6\text{S}$; 65%), 81 (20%), 71 (28%), 56 (19%).

IR (CHCl_3): $\nu = 1691 \text{ cm}^{-1}$ (CO; Amid), 1786 (CO; Keton).

(68/II) 3.349 mg Subst.; 8.092 mg CO_2 , 2.010mg H_2O ;
3.853 mg Subst.; 0.302 ml N_2 bei $23^\circ\text{C}/733$ Torr.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	Ber.	C 65.43	H 6.71	N 8.48
(330.44)	Gef.	C 65.94	H 6.72	N 8.72

1 - (2,2,4,4 - Tetramethyl - 3 - oxo - cyclobutyliden)pyrazolid - 3 - on (5k)

Farblose, feine Nadeln; Schmp. 271°C (Isopropanol).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 4.25 (t; 5 - H₂), 2.76 (t; 4 - H₂), 1.51, 1.48 (2s; 2' - (CH₃)₂, 4' - (CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 210.9 (s; C - 3'), 182.7 (s; C - 3), 155.3 (s; C - 1'), 65.6 und 63.0 (2s; C - 4' und C - 2'), 53.1 (t; C - 5), 30.3 (t; C - 4), 19.7 und 18.8 (2q; 4 CH₃).

MS (Direkt, 80 - 90°C/70 eV): m/z = 175 (11%), 173 (12%), 172 (39%), 96 (70%), 86 (100%), 85 (21%), 81 (61%), 76 (12%), 71 (70%), 59 (12%), 53 (11%), 45 (26%).

IR (CHCl₃): ν = 1811 cm⁻¹ (C = O; Cyclobutanon), 1695 (C = N; Azomethin - imin), 1619 (C = O; Amid).

(Uv) 4.766 mg Subst.; 11.153 mg CO₂, 3.290 mg H₂O;

2.830 mg Subst.; 0.342 ml N₂ bei 23°C/727Torr.

C₁₁H₁₆N₂O₂ Ber. C 63.44 H 7.44 N 13.45

(208.26) Gef. C 63.86 H 7.72 N 13.33

13.1.2 Bildung und Reaktionen von 81a

Bildung von 81a aus 5k, 80a und 5a

50.9 mg (244 μmol) 5k, 76.4 mg (258 μmol) 80a, 27.2 mg (156 μmol) 5a, 20.9 mg (124 μmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl₃.

Nach 105 min bei 100°C war der 80a - Anteil auf 86% abgesunken; dafür waren 12% 81a (bezogen auf 80a - Einwaage) entstanden. 17 h später waren nur noch 57% 80a nachweisbar; der 81a - Anteil war auf 15% gestiegen. 81 wurde durch DC - Vergleich identifiziert (Cyclohexan/Essigester 2:1; 81a: R_f 0.13.).

Thermisches Verhalten

Tab.40 Reaktionen von **81a** mit (a) und ohne (b) Zusatz von **5a** in 0.5 ml CDCl_3 bei 60°C im abgeschmolzenen NMR - Rohr mit 1,1,2,2 - Tetrachlorethan als Standard; % auf Summe **80a** + **81a** bezogen (s.Abb.32)

	(a)			(b)		
81a	52.8 mg (160 μmol)			52.8 mg (160 μmol)		
Standard	15.1 mg (102 μmol)			20.5 mg (122 μmol)		
1,3 - Dipol 5a	15.1 mg (102 μmol)					

Reaktions - zeit (h)	81a	80a		81a	80a	
	(μmol)	(μmol)		(μmol)	(μmol)	
0	142	0.0	0	126	0.0	
17.0	127	21.6	15	132	*)	
40.2	73.9	66.8	47	60.1	31.8	35
64.2	63.7	66.4	51	44.1	32.5	42
88.2	49.6	79.9	62	45.9	45.9	50
184	26.0	81.6	76	30.9	58.4	65
352	25.8	74.7	74	16.8	47.7	74
544	26.4	68.0	72	13.9	48.8	78

*) nicht integrierbar

Der Auswertung der ^1H NMR - Spektren dienten die Flächen von 1 - H (**80a**: δ 4.94) und 3' - H (**81a**: δ 4.76). Der Nachweis von **80a** und **81a** im Reaktionsgemisch wurde durch DC - Vergleich mit Reinsubstanzen erhärtet (Cyclohexan/Essigester 3:1; **80a**: R_f 0.22; **81a**: R_f 0.20).

81a und Acetylendicarbonsäure - dimethylester

42.6 mg (129 μmol) **81a**, 24.6 mg (173 μmol) ADME, 19.9 mg (94.7 μmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl_3 , 60°C ; 14 h.

Die ^1H NMR – Signale von **81a** waren verschwunden. Die Fläche des 1 – H von **44a** (δ 5.16) zeigte 82% an. Bei δ 1.35 traten die Methylgruppen des Monothions **79a** als kräftiges Singulett auf; die Reaktionslösung war rot. Mit DC wurde **44a** (Cyclohexan/Essigester 1:1; R_f 0.46) und das Fehlen von **81a** (R_f 0.59) durch Vergleich mit Reinsubstanzen nachgewiesen.

13.1.3 Reaktionen des Thiobenzaldehyd – Abfangprodukts **80a**

Thermische Stabilität

a. 63.8 mg (0.215 mmol) **80a** und 17.1 mg (0.102 mmol) 1,1,2,2 – Tetrachlorethan wurden in 0.3 ml CDCl_3 im abgeschmolzenen NMR – Rohr 20 d auf 60°C erwärmt; die Standardanalyse zeigte 100% des eingesetzten **80a**. Die anfangs farblose Lösung war hellgelb.

b. Eine Spatelspitze **80a** wurde in wenig DMSO auf 100°C erhitzt; nur leichte Rosafärbung, die nach dem Abkühlen erhalten blieb.

c. Oberhalb 122°C ergab **80a** eine farblose, klare Schmelze, die sich bei weiterem Erwärmen kurzzeitig schmutzig blau färbte.

80a und Diphenyldiazomethan

a. 213 mg (719 μmol) **80a** und 160 mg (824 μmol) Diphenyldiazomethan wurden in 10 ml CHCl_3 15 h unter Rückfluß gekocht. Die ^1H NMR – Signale von **80a** waren völlig verschwunden; an ihre Stelle traten die Signale von **5a** (5 – H_2 ; δ 4.27) und Triphenylthiiran (**83a**, Ringproton 4.59). Triphenylethylen (**84a**) war wegen Überlagerung der NMR – Signale nicht zu erkennen. SC mit Pentan erbrachte 40 mg Triphenylethylen (22%; R_f 0.36) und 148 mg Triphenylthiiran (71%; R_f 0.16).

b. 60.2 mg (203 μmol) **80a**, 78.1 mg (402 μmol) Diphenyldiazomethan, 23.1 mg (138 μmol) 1,1,2,2 – Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl_3 , 60°C , 24 h. Im abgeschmolzenen NMR – Rohr trat beträchtlicher N_2 – Druck auf, der vor Aufnahme des NMR – Spektrums durch Öffnen abgelassen wurde. Die Standardanalyse ergab 69% Triphenylthiiran (**83a**) und 95% des 1,3 – Dipols **5a**. Signal – Überlagerung vereitelte die Analyse des

Triphenylethylen (**84a**). Zum Flächenvergleich wurden das Ringproton des Thiirans (δ 4.59) und die 5 - H₂ von **5a** (4.27) verwendet. Im DC - Vergleich mit den Reinsubstanzen wurde neben **83a** (Cyclohexan/CH₂Cl₂ 2:1; R_f 0.67) auch Triphenylethylen (R_f 0.78) gefunden.

31.01 mg (218 μ mol) ADME wurden anschließend dem Reaktionsgemisch im NMR - Rohr zugewogen; das Röhrchen wurde abgeschmolzen und 24 h auf 60°C erwärmt. Die Fläche des 1 - H - Signals von **44a** (δ 5.19) ergab 78%, d.s. 83% des oben nachgewiesenen 1,3 - Dipols **5a**. DC - Vergleich mit authent. **44a** (R_f 0.49 in Cyclohexan/Essigester 1:1) diente der Identifizierung.

Triphenylethylen (**84a**)

Farbloses Öl; Sdp. 150 - 160°C (Bad/10⁻³ Torr).

¹H NMR (CDCl₃) ¹¹³): δ = 7.25 (mc, 2 - Phenyl), 7.05 (s; 1 - Phenyl), 6.94 (s; Olefin - H).

MS (Direkt; 20 - 30°C/70 eV): m/z = 256 (M⁺; 100%), 180 (M - C₆H₄; 26%), 179 (M - C₆H₅; 34%), 178 (M - C₆H₆; 33%), 165 (18%), 105 (19%), 77 (C₆H₅; 16%).

Hochauflösung von m/z 256 (100%): C₂₀H₁₆ ber. 256.1252 gef. 256.129.

(237) 3.223 mg Subst.; 11.030 mg CO₂, 1.810 mg H₂O.

C₂₀H₁₆ (256.35) Ber. C 93.71 H 6.29 Gef. C 93.40 H 6.28

Triphenylthiuran (**83a**)

Farblose Nadeln; Schmp. 89.5 - 90.5°C (Methanol) (Lit. ¹¹⁴) Schmp. 89 - 90°C).

¹H NMR (CDCl₃) ¹¹³): δ = 7.49 - 6.89 (m; 2 - Phenyl), 7.03 (s; 1 - Phenyl), 4.62 (s; Ring - H).

(209) 4.080 mg Subst.; 12.538 mg CO₂, 2.040 mg H₂O;

8.185 mg Subst.; 5.40 ml 0.005 M Ba(ClO₄)₂ - Lsg.

C₂₀H₁₆S Ber. C 83.29 H 5.59 S 11.12

(288.41) Gef. C 83.87 H 5.59 S 10.58

80a und Anthracen

a. 775 mg (2.61 mmol) **80a** und 4.65 g (26.1 mmol) Anthracen wurden unter Argon mit 15 ml Toluol (über bas. Aluminiumoxid getrocknet) 5 d unter Rückfluß gekocht. Das beim Abkühlen auskristallisierte Anthracen wurde abfiltriert (4.13 g), die verbleibende Lösung eingedampft und der Kristallkuchen dreimal mit wenig CHCl_3 durchgearbeitet. Die vereinigten Chloroformphasen engte man im Vakuum ein und arbeitete mit SC auf. Man erhielt 19 mg Anthracen (Benzol/Pentan 3:7; R_f 1.0) und 38 mg **87** (R_f 0.74) mit wenig Anthracen verunreinigt. Beim Eluieren mit Essigester fielen 970 mg **80a**, mit Anthracen verunreinigt, an. Aus Toluol/Hexan kristallisierte **87** in farblosen, feinen Blättchen mit Zersetzungsbereich 173–205°C aus (Lit. ⁹²) farblose Prismen, 160–163°C (Zers.)).

b. 62.2 mg (210 μmol) **80a**, 37.4 mg (210 μmol) Anthracen, 15.4 mg (91.9 μmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl_3 . Nach 11 d bei 60°C war das Gleichgewicht der Thiobenzaldehyd-Übertragung eingestellt und änderte sich auch bei weiterem Erwärmen nicht mehr. Das Signal des 1-H von **80a** (δ 4.94) zeigte 69% **80a** und 30% **87** an; der Bestimmung des letzteren diene das Signal des 10-H (2d 5.12).

5,10-Dihydro-12-phenyl-10,5-(epithiomethano)anthracen (**87**)

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) ⁹²): δ = 7.60–7.26, 7.26–6.98, 6.98–6.71 (3 m; 6 arom.H), 5.56 (s; 10-H), 4.69, 4.56 (AB-Spektrum; 5-H, 12-H mit 3J = 2.5 Hz).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.43–6.61 (m; 6 arom.H), 5.16 (s; 10-H), 4.51, 4.45 (AB; 5-H, 12-H mit 3J = 2 Hz).

MS (Direkt; 20 eV/50°C): m/z = 300 (M^+ ; <1%, für Hochauflösung zu schwach), 179 (14%), 178 ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}^+$; 100%), 122 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CHS}$; 14%), 121 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CS}^+$; 14%).

80a und Acetylendicarbonsäure-dimethylester

101 mg (341 μmol) **80a**, 51.7 mg (364 μmol) ADME, 31.4 mg (187 μmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl_3 , 60°C; 9 d.

Anhand des 3-H wurden 14% **80a** wiedergefunden; daneben waren 77% **44a**

entstanden. Ein breiter Signalberg von δ 7.87 bis 6.72 wird vermutlich vom polymeren Thiobenzaldehyd hervorgerufen; die Lit. ⁸⁵⁾ gibt für β - 2,4,6 - Triphenyl - 1,3,5 - tri-
thian folgende δ_{H} in $[\text{D}]_6$ - Aceton: 7.4 (s; -SCH), 7.3 (s; C_6H_5). **80a** und **44a**
wurden durch DC - Vergleich mit authent. Proben nachgewiesen (Cyclohexan/ Essig-
ester 1:1; **80a**: R_f 0.59; **44a**: R_f 0.46).

Übertragung des Thiobenzaldehyds (**85a**) von **80a** auf **5d**

a. 781 mg (3.61 mmol) **5d** wurden mit 650 mg (2.19 mmol) **80a** in 6 ml CHCl_3 auf
60°C erwärmt. SC - Reinigung lieferte 950 mg **80a** und **86** im Gemisch (CHCl_3 ; R_f
0.94). Die Trennung gelang durch SC mit Ether/Cyclohexan 1:1 und gab 20 mg **86**
(3%, R_f 0.22) als glasartiges Öl, 200 mg Gemisch aus **80a** und **86** (2:1; ca. 25%) und
200 mg **80a** (31%). Auch mehrfach chromatographiertes **86** zeigte beim DC - Test
Bestandteile mit R_f 0.0. **86** wurde nicht analysenrein erhalten.

b. 76.8 mg (355 μmol) **5d**, 107 mg (361 μmol) **80a**, 29.4 mg (175 μmol)
1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl_3 , 60°C. Nach 1, 2 und 3 d wurden **80a** und
86 bestimmt (Tab.41); dazu wurden die 1 - H von **80a** bzw. **86** verwendet (δ 4.94 bzw.
5.43). Die Prozente **86** beziehen sich auf **80a** + **86**.

Tab.41 Übertragung des Thiobenzaldehyds von **80a** → **5d** in CDCl_3 bei 60°C

Zeit (d)	0	1	2	3
μmol 80	337	248	203	161
μmol 86	0	75.8	79.8	53.8
% 86 von 80 + 86	0	23	28	25

6,7 - Dihydro - 1 - (2,4,6 - trimethylphenyl) - 3 - phenyl - 5H - pyrazolo[1,2 - c][1,3,4] -
thiadiazol - 5 - on (**86**)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.50 - 6.96 (m, C_6H_5), 6.77 (s, 2 arom.H), 6.35 (s, 3 - H),
5.43 (s, 1 - H), 3.99 - 2.17 (m, 7 - H_2 , 6 - H_2 , 3 CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; nur Signale mit gesicherter Zuordnung, Tab.24): δ = 175.0

(C - O), 140.4, 138.7 (2 Phenyl - C), 75.0 (C - 1), 60.1 (C - 3), 43.7 (C - 7), 29.2 (C - 6), 21.2, 20.9 (2 CH₃). Die Multiplizitäten fehlen, da kein off - resonance - Spektrum vorliegt.

MS: (Direkt; 110°C/70 eV) $m/z = 338$ (0.3%; M⁺), 180 (10%), 148 (25%), 147 (38%), 122 (69%; C₆H₅CHS⁺), 121 (100%; C₆H₅C≡S⁺), 119 (23%, C₉H₁₁⁺), 105 (13%), 91 (14%, C₇H₇⁺), 77 (38%, C₆H₅⁺).

86 und Diphenyldiazomethan

20.0 mg (59 μmol) **86**, 25.0 mg (129 μmol) Diphenyldiazomethan, 5.14 mg (30.6 μmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.5 ml CDCl₃, 60°C; 5 h.

Das Signal des 3 - H (δ 4.63) zeigte 69% **83a** und das des 5 - H₂ (4.45) 33% **5d** an. Der DC - Vergleich mit Reinsubstanzen von **83d** und **83a** bestätigte **83a** (**83a**: Pentan R_f 0.25, Cyclohexan R_f 0.14); damit war **83d** ausgeschlossen (**83d**: Pentan R_f 0.20, Cyclohexan R_f 0.12).

13.1.4 1 - (2,2,4,4 - Tetramethyl - 3 - oxo - cyclobutyliden) - pyrazolid - 3 - on (**5k**)

Darstellung aus Pyrazolid - 3 - on

1.23 g (10.0 mmol) Pyrazolidon·HCl wurden zur Deprotonierung mit 540 mg (10.0 mmol) Na - Methanolat in 10 ml Methanol (abs.) 0.5 h bei 40°C gerührt. Nach Abzentrifugieren des ausgefallenen Kochsalzes wurde mit 1.56 g (10.0 mmol) Monothion **79a** in 4 ml CHCl₃ versetzt und unter Luftausschluß 20 h bei Raumtemp. gerührt; die Lösung war dann entfärbt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Kristallkuchen mit Ether gewaschen und getrocknet: 500 mg (24%) **5k**. Die blaßgelben Kristalle wurden aus Isopropanol zu farblosen Nadeln mit Schmp. 271°C umgelöst; keine Depression mit **5k** aus Kap.13.1.1.

Reaktion mit Acetylendicarbonsäure - dimethylester

a. Im Reaktionsgemisch aus **5a** und Monothion **79a**. 3.10 g (19.8 mmol) Monothion und 3.14 g (18.0 mmol) **5a** wurden in 20 ml CDCl₃ 1 d auf 60°C erwärmt; anhand des

^1H NMR – Spektren wurden **80a**, **81a** und **5k** nachgewiesen und die Signale von **5a** waren nicht mehr zu sehen. Nach Zugabe von 2.61 g (18.4 mmol) ADME erwärmte man weitere 5 d auf 60°C. Die beiden Signale von **80a** bei δ 6.26 (3-H) und 4.94 (1-H) waren verschwunden, ebenso das Triplett von **5k** bei δ 4.25 (5-H₂). Das Singulett von **81a** bei δ 4.76 (3'-H) hatte seine Intensität in etwa behalten. Als neue Verbindung fand man **44a** (1-H; δ 5.19 und 2 OCH₃; δ 3.88, 3.49). Ein Triplett bei δ 4.47 und ein Singulett bei 3.61 wurden **50** zugeordnet. Bei der SC mit Cyclohexan/Essigester 1:1 erhielt man als Hauptfraktion (R_f 0.24 – 0.20) 1.80 g eines Gemisches aus **50** und **44a**, dessen Trennung durch erneute SC mit Cyclohexan/Essigester 1:1 gelang: 360 mg (6%) **50** (R_f 0.75) und 670 mg (12%) **44a** (R_f 0.46). Als weitere Produkte fielen 1.73 g **82** (27%, R_f 0.43) und 330 mg **81a** (6%, R_f 0.59) als blaßgelbe Öle an.

b. Aus reinem **5k**. 510 mg (2.45 mmol) **5k** und 395 mg (2.78 mmol) ADME wurden in 5 ml CHCl₃ 1 d auf 60°C erwärmt. Durch SC mit Cyclohexan/Essigester 1:1 wurden 390 mg **82** als blaßgelbes Öl (45%; R_f 0.39) erhalten. Aus Ether kristallisierten farblose Spieße mit Schmp. 98–99°C. Der Misch.-Schmp. von **82** mit dem Produkt vorstehender Reaktion gab keine Depression.

2,3,4,5,6,7 – Hexahydro – 3 – methoxycarbonyl – 5,5,7,7 – tetramethyl – 4,6 – dioxo – 1 – indazolpropionsäure – methylester (82)

Blaßgelbe Spieße mit Schmp. 98–99°C (Cyclohexan/Essigester).

^1H NMR (CDCl₃): δ = 4.50 (t; N-CH₂), 3.90, 3.66 (2s; 2 OCH₃), 3.06 (t; CO-CH₂), 1.66 (s; 2 CH₃), 1.39 (s; 2 CH₃).

^{13}C NMR (CDCl₃): δ = 211.7 (s; C-6), 190.4 (s; C-4), 170.6 und 162.0 (2s; 2 CO₂CH₃), 151.3 (s; C-3), 142.0 (s; C-7a), 115.4 (s; C-3a), 58.1 (s; C-7), 52.5 und 52.0 (2q; 2 OCH₃), 47.2 (t; N-CH₂), 44.6 (s; C-5), 33.5 (t; CO-CH₂), 25.8 und 23.7 (2q; 4 CH₃).

IR (KBr): ν = 1740, 1719, 1688 cm⁻¹ st (C=O, Ester, Keton), 1262, 1140, 1203, 1310 st (C-O, fallende Intensität); (CHCl₃): ν = 1740 cm⁻¹ und 1719 (C=O, Ester), 1688 (C=O, Keton).

UV (CHCl₃): keine Absorption.

(106/12 – 15) 3.445 mg Subst.; 7.387 mg CO₂, 1.950 mg H₂O;

3.390 mg Subst.; 0.240 ml N₂ bei 27°C/726Torr.

C₁₇H₂₂N₂O₆ Ber. C 58.27 H 6.33 N 8.00

(350.36) Gef. C 58.52 H 6.33 N 7.70

Von **82** wurde eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt, deren Daten im Anhang angeführt sind.

13.2 1 – (2,4,6 – Trimethylbenzyliden) – pyrazolid – 3 – on (**5d**) und 2,2,4,4 – Tetramethylcyclobutanon – 3 – thion (**79a**)

Präparative Umsetzung

a. 994 mg (4.60 mmol) **5d** und 1.12 g (7.17 mmol) Monothion **79a** wurden in 8 ml CHCl₃ 4 d bei Raumtemp. umgesetzt. Die SC – Trennung (Ether/Cyclohexan 1:1) lieferte 400 mg **80d** (46%; R_f 0.18) als blaßgelbes Öl.

b. 52.9 mg (245 µmol) Mesityl – 1,3 – Dipol **5d**, 84.7 mg (542 µmol) **79a**, 22.9 mg (136 µmol) 1,1,2,2 – Tetrachlorethan, 0.5 ml CDCl₃, Raumtemp.. Durch Vergleich der Integrale von Standardsignal und 1 – H bei **80d** (δ 5.34), 5 – H₂ bei **5d** (4.45) und 5 – H₂ bei **5k** (4.25) wurden die Ausb. bestimmt. Nach 2 d wurden 81.6 µmol (33%) **80d**, 54.4 µmol **5d** (22%) und 116 µmol (47%) **5k** gefunden. Die Ausb. sind auf das in **5d** eingesetzte Pyrazolidon bezogen, von dem 102% wiedergefunden wurden. Nach weiteren 6 d bei Raumtemp. reduzierte sich die Ausb. auf 76% (55.6 µmol **80d**, 34.0 µmol **5d**, 95.8 µmol **5k**. Im DC – Test wurde **80d** (Cyclohexan/Ether 1:1; R_f 0.19) mit der Reinsubstanz verglichen. Nach Zugabe von 51.0 mg (0.359 mmol) ADME und weiteren 2 d bei Raumtemp. wurden mit DC (Cyclohexan/Essigester 1:1) **44d** (R_f 0.55) und **82** (R_f 0.39) gefunden.

6,7 – Dihydro – 1,3 – bis – (2,4,6 – trimethylphenyl) – 5H – pyrazolo[1,2 – c][1,3,4] – thiadiazol – 5 – on (**80d**).

Farblose Brocken; Schmp. 196.5 – 198°C (Pentan/Essigester).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 6.66 (s, 4 arom.H), 6.53 (s, 3 - H), 5.34 (s, 1 - H), 3.51 - 2.00 (m, 7 - H_2 , 6 - H_2), 2.61, 2.28 (2s, 2 p - CH_3), 2.48, 2.16 (2s, 4 o - CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , Tab.24): δ = 173.7 (s, C = O), 139.7, 138.4, 138.2, 137.1, 135.7, 131.2, 123.9 (7s, 8 arom.C), 131.6, 130.4, 129.3 (3d, 4 arom.CH), 71.5 (d, C - 1), 59.2 (d, C - 3), 44.3, 34.1 (2q, 6 CH_3), 44.1 (t, C - 7), 30.7 (t, C - 6). Die Signale bei δ 135.7 und 130.4 zeigen größere Integrale und dürften je zwei C - Atome beherbergen, die zum ungehinderten Mesitylrest gehören.

IR (CHCl_3): ν = 1710, 1685 cm^{-1} Doppelbande (CO; Amid).

MS (Direkt, 110°C/20eV): m/z = 380 (0.1%; M^+), 165 (12%), 164 (83%; $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{CHS}^+$), 163 (100%; $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{CS}^+$), 149 (22%).

(D 29) 4.131 mg Subst.; 10.952 mg CO_2 , 2.640 mg H_2O ;
 4.485 mg Subst.; 0.300 ml N_2 bei 24°C/728Torr;
 9.808 mg Subst.; 5.13 ml 0.005 M $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ - Lsg.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}$	Ber.	C 72.59	H 7.42	N 7.36	S 8.43
(380.56)	Gef.	C 72.35	H 7.15	N 7.36	S 8.38

80d und Diphenyldiazomethan

350 mg (0.921 mmol) **80d** und 400 mg (2.06 mmol) Diphenyldiazomethan wurden in 4 ml CDCl_3 4 h unter Rückfluß erhitzt; die ^1H NMR - Signale von **80d** waren dann verschwunden. PDC mit Pentan gab 60 mg **84d** (22%; R_f 0.25), 180 mg **83d** (59%; R_f 0.13; ^1H NMR). Aus Ether kristallisierten 10 mg (3%) **83d** in feinen, farblosen Nadeln vom Schmp. 170.5 - 171.5°C. Ein Versuch mit ^1H NMR - Standardanalyse zeigte 63% **5d** an.

3 - (2,4,6 - Trimethylphenyl) - 2,2 - diphenyl - thiiran (**83d**)

ist wenig kristallisationsfreudig.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.58 - 6.52 (m, 10 arom.H), 6.60 (s; 2 - Mesityl H), 4.70 (s; Thiiran - H), 2.20, 2.10 (2s; 3 CH_3).

MS (Direkt, 70°C/70 eV): m/z = 330 (M^+ ; 30%), 298 (M^+ - S; 100%), 220 (15%),

207 (298 – C₇H₇; 30%), 206 (15%), 165 (30%), 163 (37%), 91 (C₇H₇; 15%).

Hochauflösung von m/z 330 (30%): C₂₃H₂₂ ber. 330.1442 gef. 330.140.

Entschwefelung von **83d**

40.0 mg (0.121 mmol) **83d** und 40.1 mg (0.153 mmol) Triphenylphosphin wurden in 1.5 ml CDCl₃ 2 d auf 60°C erwärmt. Im ¹H NMR – Spektrum war kein **83d** mehr nachweisbar (δ 4.68, Thiiran – H). PDC erbrachte 24 mg **84d** erhalten (66%; R_f 0.28), das bei 150 – 160°C Bad/10⁻³ Torr als farbloses, glasartiges Öl übergang.

2 – (2,4,6 – Trimethylphenyl) – 1,1 – diphenyl – ethylen (**84d**)

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.45 – 6.80 (m, C₆H₅), 7.30 (s; C₆H₅), 6.75 (s; 2 – H), 6.60 (s; 3' – H, 5' – H), 2.19 (s; 4' – CH₃), 2.03 (s; 2' – CH₃, 5' – CH₃).

3.315 mg Subst.; 11.272 mg CO₂, 2.210 mg H₂O.

C₂₃H₂₂ (298.43) Ber. C 92.57 H 7.43 Gef. C 92.79 H 7.46

13.3 1 – Benzylidenpyrazolid – 3 – on (**5a**) und 2,2,4,4 – Tetramethyl – cyclobutan – 1,3 – dithion (**79b**)

13.3.1 Präparative Umsetzung und Produkte

a. 1.04 g (5.98 mmol) **5a** und 1.13 g (6.57 mmol) Dithion **79b** wurden in 4 ml CHCl₃ 5 d auf 60°C erwärmt. Bei der SC mit Cyclohexan/Essigester 2:1 folgten auf 701 mg (34%) **92a** (R_f 0.50) 650 mg eines Gemisches von **91a** und **92a** (R_f 0.42) sowie 400 mg (23%) **80a** (R_f 0.16) an. Das Isomerengemisch ließ sich durch PDC mit Cyclohexan/Essigester 3:1 vollständig trennen, wobei nochmals 407 mg (zusammen 54%) **92a** (R_f 0.56) und 50 mg (2%) **91a** (R_f 0.46) isoliert wurden; Prozentangaben wurden auf in **5a** eingesetztes Pyrazolid – 3 – on bezogen.

b. 80.1 mg (460 μmol) **5a**, 92.8 mg (539 μmol) Dithion, 35.7 mg (213 μmol) 1,1,2,2 – Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl₃, 2 d. Nach 2 d bei 60°C war **5a** im ¹H NMR – Spektrum nicht mehr nachweisbar, während Dithion **79b** noch an seinem Singulett bei δ 1.35 zu erkennen war. Der Flächenvergleich mit 1 – H von **80a** (δ 4.94),

3'-H von **91a** (δ 4.84) und 3'-H von **92a** (δ 6.14) zeigte, daß die Umsetzung quantitativ abgelaufen war: 51% **92a**, 42% **80a** und 7% **91a** (Prozentangaben bezogen auf in **5a** eingesetztes Pyrazolid-3-on).

6',7' - Dihydro - 2,2,4,4 - tetramethyl - 3' - phenylspiro[cyclobutan - 1,1' - [5H] - pyrazolo[1,2 - c][1,3,4]thiadiazol] - 7' - on - 3 - thion (91a)

Rote Brocken mit Schmp. 105 - 106.5°C (Essigester/Cyclohexan).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.60 - 7.11 (m; C₆H₅), 4.84 (s; 3' - H) 3.39 - 2.60 (m; 5' - H₂, 6' - H₂), 1.62, 1.49 und 1.46 (3s; 4 CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, Tab.27): δ = 276.3 (s; C = S), 167.7 (s; C = O), 134.0 (s; Phenyl - C), 129.4, 128.8 und 128.2 (3d; Phenyl - CH), 82.3 (s; C - 1), 72.6 (d; C - 3'), 70.5, 69.2 (2s; C - 2, C - 4), 48.7 (t; C - 5'), 36.6 (t; C - 6'), 31.2, 29.8, 24.7, 22.7 (4q; 4 CH₃).

IR (CHCl₃): ν = 1693 cm⁻¹ (CO; Amid).

MS (Direkt; 110°C/20eV): m/z = 208 (62%), 172 (**79b**; 4%), 153 (18%), 123 (14%), 122 (C₆H₅CHS; 100%), 110 (14%), 96 (32%), 82 (55%), 81 (78%), 70 (23%), 69 (30%), 55 (32%), 42 (32%), 41 (34%).

(117/2b) 5.380 mg Subst.; 12.400 mg CO₂, 3.120 mg H₂O;
 3.072 mg Subst.; 0.225 ml N₂ bei 22°C/725Torr;
 5.235 mg Subst.; 6.05 ml 0.005 M Ba(ClO₄)₂.

C ₁₈ H ₂₂ N ₂ OS ₂	Ber.	C 62.39	H 6.40	N 8.08	S 18.51
(346.52)	Gef.	C 62.89	H 6.49	N 8.09	S 18.53

Die Daten einer Röntgenstrukturanalyse sind im Anhang angeführt.

6',7' - Dihydro - 4 - isopropyliden - 3,3 - dimethyl - 3' - phenylspiro{[5H]pyrazolo - [1,2 - c][1,3,4]thiadiazol - 1',2 - thietan} - 5' - on (92a)

Farblose, feine Kristalle mit Schmp. 128.5 - 129.5°C (Essigester/Cyclohexan).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.47 - 7.10 (m; C₆H₅), 6.14 (s; 3' - H), 4.12 - 2.20 (m; 6' - H₂, 7' - H₂), 1.67, 1.59, 1.46 und 1.37 (4s; 4 CH₃).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 172.2$ (s; $\text{C}=\text{O}$), 140.1 (s; Phenyl-C), 130.2 (s; C-4), 128.5 , 128.2 und 126.5 (3d; Phenyl-CH), 119.2 (s; $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 96.5 (s; C-1), 61.3 (s; C-3), 54.8 (d; C-3'), 45.3 (t; C-7'), 31.5 (t; C-6'), 29.6 , 22.2 , 21.7 und 19.6 (4q; 4 CH_3).

IR (CHCl_3): $\nu = 1693 \text{ cm}^{-1}$ (CO; Amid).

MS (Direkt; $90^\circ\text{C}/70 \text{ eV}$): $m/z = 346$ (M^+ ; 1%), 224 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CHS}$; 11%), 122 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CHS}$; 74%), 121 ($122 - \text{H}$; 100%), 96 (C_7H_{12} ; 41%), 81 (41%), 78 (22%), 77 (22%). Hochauflösung von m/z 346 (1%): $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ON}_2\text{S}_2$ ber. 346.1174 gef. 346.114.

(117/3) 3.808 mg Subst.; 8.727 mg CO_2 , 2.180 mg H_2O ;

3.184 mg Subst.; 0.235 ml N_2 bei $24^\circ\text{C}/723\text{Torr}$;

6.322 mg Subst.; 7.31 ml 0.005 M $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}_2$ Ber. C 62.39 H 6.40 N 8.08 S 18.51

(346.52) Gef. C 62.54 H 6.41 N 8.07 S 18.54

Die Daten einer Röntgenstrukturanalyse sind im Anhang angeführt.

13.3.2 Reaktionen der Produkte

91a und Benzyldenpyrazolidon 5a

Tab.42 ^1H NMR - Analyse der Reaktion von 5a mit 91a bei 60°C in CDCl_3

Zeit (d)	80a	91a	92a	Gesamt (μmol)
0	0	217	0	217
1	147	71.5	17.9	236
5	138	26.8	65.0	230
6	129	23.0	73.5	225
8	133	23.6	66.8	223
12	130	19.0	76.1	225

87.0 mg (251 μmol) **91a**, 43.2 mg (248 μmol) **5a**, 27.3 (163 μmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl_3 . Signalfächen: 1 - H von **80a** δ 4.94, 3' - H von **91a** δ 4.84 und 3' - H von **92a** δ 6.14 (Tab.42 und Abb.33). Nach Abschluß des Versuchs wurde kein Dithion **79b**, wohl aber **92a** durch DC - Vergleich mit der Reinverbindung nachgewiesen (Dithion: n - Hexan, R_f 0.37; **92a**: Cyclohexan/Essigester R_f 0.49).

91a und Acetylendicarbonsäure - dimethylester

70.0 mg (202 μmol) **91a**, 29.7 mg (209 μmol) ADME, 20.4 mg (122 μmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl_3 , 10 d, 60°C.

Nach 10 d waren die Signale von **91a** verschwunden. Ein starkes Singulett bei δ 1.28 wurde dem Dithion **79b** (1.40) zugeordnet. Der bei der Dithion - Abspaltung entstandene 1,3 - Dipol **5a** war zu 99% als **44a** (Signal des 1 - H) abgefangen worden.

Erhitzen von 92a mit und ohne 1,3 - Dipol 5a

Versuch im abgeschmolzenen NMR - Rohr mit (a) und ohne (b) Zusatz von **5a** in 0.5 ml CDCl_3 im 60°C - Bad mit 1,1,2,2 - Tetrachlorethan als Standard (Tab.43, Abb.34).

Tab.43 Umlagerungsprodukt **92a** mit und ohne 1,3 - Dipol **5a**

a) mit 5a				b) ohne 5a	
92a	71.2 mg (205 μmol)			71.7 mg (207 μmol)	
Dipol 5a	40.6 mg (233 μmol)				
Standard	41.2 mg (245 μmol)			32.1 mg (191 μmol)	
Zeit (h)	92a	5a *)	80a	92a	80a
0	207			219	
1.7	141	65.0	80.0	223	
2.0	122	83.0	87.0		
5.7	79.0	106	99.0	204	8.0
25.7	67.0	115	101	194	7.0
74	48.0	123	88.0	126	31.0

*) **5a** - Verbrauch

In a) und b) wurde das Signal des Dithions **79b** (δ 1.40) nachgewiesen. Im Anschluß an die NMR - Messungen wurden mit DC bei a) und b) das Umlagerungsprodukt **92a** (Cyclohexan/Essigester 3:1; R_f 0.60) und Thiobenzaldehyd - Abfangprodukt **80a** (R_f 0.33), aber kein Dithion - Addukt **91a** (R_f 0.44) nachgewiesen.

13.4 1 - (2,4,6 - Trimethylbenzyliden) - pyrazolid - 3 - on (**5d**) und 2,2,4,4 - Tetramethylcyclobutan - 1,3 - dithion (**79b**)

Reaktion bei Raumtemperatur

a. 1.02 g (4.72 mmol) **5d** und 1.06 g (6.15 mmol) Dithion **79b** wurden in 8 ml CHCl_3 3 d bei Raumtemp. aufbewahrt. SC mit Ether/Cyclohexan 1:1 lieferte 420 mg **80d** (23%; R_f 0.18) und 250 mg **92d** (14%; R_f 0.51). **92d** fiel als blaßgelbes Öl an, das aus Ether in feinen, farblosen Nadeln mit Schmp. 152.5 - 153.5°C kristallisierte.

b. 53.3 mg (246 μmol) **5d**, 92.2 mg (535 μmol) Dithion, 25.0 mg (149 μmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.5 ml CDCl_3 , Raumtemp., 3 d. Durch Vergleich der Flächen mit 1 - H von **80d** (δ 5.34), dem 3' - H von **92d** (δ 6.55) und den 5 - H_2 von **5l** (δ 4.25) wurden 48 μmol (20%) **80d**, 153 μmol (62%) **92d** und 48 μmol (20%) **5l** gefunden. Die ^1H NMR - Signale von **5d** (5 - H_2 ; δ 4.45) waren zwar sichtbar, aber nicht integrierbar. Es wurden somit 102% (über 100%; NMR - Fehler) des in Form von **5d** eingesetzten Pyrazolidons in definierten Produkten wiedergefunden und durch DC - Vergleich (Cyclohexan/Ether 1:1) mit den Reinverbindungen **80d** (R_f 0.19) und **92d** (R_f 0.49) nachgewiesen.

6',7' - Dihydro - 4 - isopropyliden - 3,3 - dimethyl - 3' - (2,4,6 - trimethylphenyl) - spiro{[5H] - pyrazolo[1,2 - c][1,3,4]thiadiazol - 1,2 - thiethan} - 5' - on (**92d**)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 6.75 (s, 2 arom.H), 6.55 (s, 3' - H), 4.09 - 1.83 (m, 7' - H_2 , 6' - H_2), 2.50 (s, 2 Mesityl - CH_3), 2.20 (s, Mesityl - CH_3), 1.67, 1.60, 1.47, 1.41 (4s, 4 CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 173.3 (s, C = O), 137.6, 136.3, 131.1, 130.2 (4s, 4 arom.C und C - 5), 130.4 (d, 2 arom.CH), 119.3 (s, C - 4), 95.4 (s, C - 1'), 60.2 (s, C - 3),

55.5 (d, C-3'), 44.6 (t, C-7'), 31.9 (t, C-6'), 29.1, 21.9, 21.6, 20.7, 20.5, 19.4 (6q, 6 CH₃).

MS (Direkt; 110°C/70eV) m/z = 388 (57%, M⁺), 224 (10%, M⁺ - Mesityl - CHS), 202 (15%), 164 (57%, Mesityl - CHS⁺), 163 (100%, Mesityl - C≡S⁺), 160 (20%), 149 (34%), 148 (38%), 147 (20%), 146 (19%), 128 (29%, 224 - C₇H₁₂), 96 (16%, C₇H₁₂⁺). Hochauflösung von m/z 388 (57%): C₂₁H₂₈N₂OS₂ ber. 388.1643 gef. 388.163.

(D41/5 - 8) 3.630 mg Subst.; 8.589 mg CO₂, 2.250 mg H₂O;
 3.641 mg Subst.; 0.245 ml N₂ bei 25°C/713Torr;
 5.640 mg Subst.; 5.81 ml 0.005 M Ba(ClO₄)₂.

C ₂₁ H ₂₈ N ₂ OS ₂	Ber.	C 64.91	H 7.26	N 7.21	S 16.50
(388.60)	Gef.	C 64.57	H 6.94	N 7.23	S 16.51

Reaktion bei 60°C

c. 1.04 g (4.80 mmol) **5d** und 1.15 g (6.67 mmol) Dithion wurden in 5 ml CHCl₃ 2 d auf 60°C erwärmt. Die SC - Aufarbeitung (Cyclohexan/Ether 1:1) brachte 400 mg Umlagerungsprodukt **92d** (21%; R_f 0.52) und 430 mg **91d** (23%, R_f 0.39) als rotes Glas. Zusätzlich isolierte man 140 mg **80d** (8%; R_f 0.16); Ausb. bezogen auf in **5d** eingesetztes Pyrazolid - 3 - on.

d. 45.5 mg (210 μmol) **5d**, 42.1 mg (244 μmol) Dithion **79b**, 11.5 mg (68.6 μmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl₃, 60°C, 2 d.

Signale: 1 - H von **80d** (δ 5.34), 3' - H von **92d** (6.55), 3' - H von **91d** (5.31) und 5 - H₂ von **5d** (4.45). Es wurden 27.3 μmol (13%) **80d**, 89.0 μmol (42%) **92d**, 12.7 μmol (6%) **91d** und 21.8 μmol (10%) **5d** gefunden. 5 - H₂ von **5l** (δ 4.25) war sichtbar, aber wegen Überlagerung nicht integrierbar. Es wurden somit 71% des in **5d** eingesetzten Pyrazolidons in definierten Produkten wiedergefunden. Durch DC - Vergleich mit Reinverbindungen (Cyclohexan/Ether 1:1) wies ich **80d** (R_f 0.19), **91d** (R_f 0.39) und **92d** (R_f 0.49) nach.

6',7' - Dihydro - 2,2,4,4 - tetramethyl - 3' - (2,4,6 - trimethylphenyl) - spiro{cyclobutan - 1,1' - [5H] pyrazolo [1,2 - c][1,3,4] thiadiazol} - 7' - on - 3 - thion (91d)

Das rote Öl wurde nicht kristallin und nicht analysenrein erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.81 (s, 2 arom.H), 5.31 (s, 3' - H), 3.38 - 2.14 (m, 5' - H_2 , 6' - H_2), 2.71, 2.40, 2.24 (3s, 3 CH_3), 1.59, 1.53, 1.40 (3s, 4 CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , Tab.27): δ = 275.9 (s, C = S), 165.4 (s, C = O), 139.5, 138.6, 137.8, 124.0 (4s, 4 arom.C), 131.8, 129.4 (2d, 2 arom.C - H), 81.3 (s, C - 1), 70.5, 69.6 (2s, C - 2, C - 4), 69.0 (d, C - 3'), 49.5 (t, C - 5'), 38.5 (t, C - 6'), 32.5, 30.1, 23.6., 22.3, 21.7, 21.1, 20.9 (7q, 7 CH_3).

MS (Direkt; 90 - 100°C/20 eV): m/z = 388 (M^+ ; 0.2%), 217 (16%), 172 ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{S}_2^+$; 44%), 164 ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{CHS}$; 6%), 163 ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{C}\equiv\text{S}^+$; 6%), 96 (100%), 86 ($\text{C}_4\text{H}_6\text{S}$; 84%), 81 (56%), 71 (25%). Hochauflösung von m/z 388 (0.2%): $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}_2$ ber. 388.164 gef. 388.16.

13.5 1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on und Thiobenzophenon (78)

13.5.1 Präparative Umsetzung

a. 1.75 g (10.0 mmol) **5a** und 2.38 g (12.0 mmol) Thiobenzophenon (**78**) wurden in 4 ml CDCl_3 3 d unter Lichtausschluß auf 60°C erwärmt; im $^1\text{H NMR}$ - Spektrum war **5a** nicht mehr nachzuweisen. Bei SC (Cyclohexan/Essigester 4:1) erhielt man 480 mg Triphenylethylen (19%; R_f 0.91; $^1\text{H NMR}$). Mit Cyclohexan/Essigester 2:1 wurden 1.08 g **80a** (36%; R_f 0.32; $^1\text{H NMR}$) eluiert. Beim Spülen der Trennsäule mit Ethanol erhielt man 1.55 g **5m** (62%; $^1\text{H NMR}$) als feinkristallines, farbloses Pulver (s.Kap. 13.5.2).

b. 53.5 mg (307 μmol) **5a**, 74.7 mg (377 μmol) Thiobenzophenon, 25.7 mg (153 μmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl_3 , 60°C, 43 h. Dem Flächenvergleich dienten die 5 - H_2 von **5a** (δ 4.53) und **5m** (3.67) sowie das 3 - H von **80a** (6.26). Triphenylethylen war wegen Signal - Überlagerung nicht bestimmbar. Bezogen auf die **5a** - Einwage, fand man 7% **5a** nicht umgesetzt, 47% **5m** und 40% **80a**. Die Gesamt-

ausbeute, bezogen auf in **5a** eingesetztes Pyrazolid - 3 - on, betrug 94%.

c. Zeitlicher Ablauf. 57.0 mg (327 μmol) **5a**, 99.0 mg (499 μmol) Thiobenzophenon (**78**) und 17.9 mg (104 μmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan wurden mit 0.5 ml CDCl_3 im NMR - Rohr suspendiert und nach Abschmelzen des Rohres sofort auf -78°C gekühlt. Kurz vor Aufnahme des ersten ^1H NMR - Spektrums brachte man das NMR - Rohr in das 80°C - Bad und entnahm nur zur Aufnahme der NMR - Spektren (Tab.44 und Abb.35). Die Meßzeiten wurden von der Reaktionszeit abgezogen; Standardanalyse wie oben. Bei δ 5.22 tauchte das Singulett einer unbekannten Verbindung **xx** auf, die anfangs zu 22% (bezogen auf ein ^1H - Signal) vorhanden war und später nahezu verschwand. Während zu Beginn der Messung eine Suspension von **5a** vorlag, war bei den letzten Messungen alles gelöst. Nach Erwärmen auf 100°C trat ein Singulett bei δ 4.96 auf.

Tab.44 Umsetzung von **5a** mit Thiobenzophenon (**78**) in CDCl_3 bei 80°C

Zeit (h)	xx (μmol)	80a (μmol)	5m (μmol)
0.33	71	5	5
0.50	61	25	26
0.58	47	25	34
0.75	56	56	50
1.17	41	72	80
3.00	23	119	129
4.75	3	147	157
6.08	4	147	177
8.42	6	154	190
7 h 100°C :	- -	100	199 (61%)

d. Reaktion bei 100°C . 546 mg (3.13 mmol) **5a** und 1.23 g (6.20 mmol) Thiobenzophenon (**78**) in 5 ml CDCl_3 zeigten nach 20 h bei 100°C im ^1H NMR - Spektrum den Verbrauch von **5a** sowie die Signale von **5m**, **84a** (2s; δ 6.94 und 6.85)

und Thiobenzophenon; auch die Signale des Thiobenzaldehyd - Abfangproduktes **80a** und des vermutlichen Primäraddukts **94a** (δ 4.96) waren sichtbar.

Bei SC mit Cyclohexan fielen 360 mg (45%) Triphenylethylen (**84a**, R_f 0.33) und nach Elution mit Ethanol 580 mg (74%) **5m** (R_f 0.66), beide als rohe blaßgelbe Öle, an. Aus Methanol kristallisierte Triphenylethylen in derben Spießen mit Schmp. 68 – 69°C. Der Misch. - Schmp. mit authent. Präparat (Lit. ¹¹³) 68 – 69.5°C) zeigte keine Depression.

DC lehrte, daß das eingesetzte Thiobenzophenon (**78**) weder Triphenylthiiran noch Triphenylethylen enthält (Cyclohexan; Thiobenzophenon: R_f 0.0; Triphenylthiiran: R_f 0.15; **84a**: R_f 0.25). Weder vor noch nach SC war Triphenylthiiran mit DC nachweisbar. 50 mg Schwefel (50% bezog. auf **5a**) wurden bei der chromatographischen Trennung isoliert (Cyclohexan; R_f 0.92); aus CHCl_3 Schmp. 119 – 120°C (Lit. ¹¹⁵) 119°C monokliner Schwefel). Einige Kristalle, auf einem Spatel in der Bunsenflamme verbrannt, entwickelten Schwefeldioxid.

13.5.2 1 – (Diphenylmethylen) – pyrazolid – 3 – on (**5m**)

Die Darstellung von **5m** erfolgte analog der von **5k** (Kap.13.1.4). 1.23 g (10.0 mmol) Pyrazolidon·HCl, 540 mg (10.0 mmol) Na – Methanolat, 10 ml Methanol (abs.), 1.98 g (10.0 mmol) Thiobenzophenon (**78**) in 3 ml CHCl_3 ; die blaue Farbe verschwand sofort. Man ließ über Nachtiterrühren, dampfte das Lösungsmittel ab und löste zusammen mit 67.7 mg (0.404 mmol) 1,1,2,2 – Tetrachlorethan in CDCl_3 . Die ^1H NMR – Analyse zeigte 3.75 mmol **5m** (38%) und 0.317 mmol Dibenzhydryldisulfid (6%) ¹¹⁶; verwendet wurden 5 – H_2 (δ 3.67) von **5m** und das Benzyl – H von Dibenzhydryldisulfid (4.75). Durch Lösen in heißem Toluol wurde Dibenzhydryldisulfid, Schmp. 154 – 155°C (Lit. ¹¹⁶) Schmp. 152°C) von **5m** getrennt. **5m** zeigte keine Depression mit **5m** aus Kap.13.5.1.

1 - (Diphenylmethylen) - pyrazolid - 3 - on (5m) ¹¹⁷⁾

Zu Büscheln vereinigte, farblose Nadeln mit Schmp. 219 - 222°C (Isopropanol).

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.25 - 6.90 (m; 2 arom.H), 6.90 - 6.11 (m; 8 arom.H), 3.67 (t; 5 - H₂), 2.35 (t; 4 - H₂).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 184.4 (br s; C = O), 144.0 (s; C(C₆H₅)₂), 134.0 und 132.9 (2s; 2 Phenyl - C), 131.8, 130.8, 130.1, 129.2, 129.0 und 127.8 (6d; 6 Phenyl - CH), 57.7 (t; C - 5), 29.8 (t; C - 4).

MS (Direkt; 130 - 140°C/70 eV): m/z = 250 (M⁺; 37%), 249 (M - H; 100%), 208 (11%), 195 (18%), 193 (14%), 165 (23%), 105 (18%), 91 (14%), 77 (19%). Hochauflösung von m/z 250 (37%): C₁₆H₁₃N₂O ber. 249.1028 gef. 249.109.

(B 49) 4.373 mg Subst.; 12.274 mg CO₂, 2.170 mg H₂O;
3.650 mg Subst.; 0.377 ml N₂ bei 23°C/727Torr.

C₁₆H₁₄N₂O Ber. C 76.78 H 5.64 N 11.19
(250.30) Gef. C 76.60 H 5.55 N 11.39

Dibenzhydryldisulfid

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.21 (s; C₆H₅), 4.75 (s; SCH).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 140.2 (s; Phenyl - C), 128.9, 128.4, 127.4 (3d; 3 Phenyl - CH), 59.8 (d; SCH).

MS (Direkt; 110 - 120°C/70 eV): m/z = 398 (M⁺; 1%), 168 (20%), 167 (C₁₃H₁₁, Benzhydryl⁺; 100%), 165 (14%). Hochauflösung von m/z 398 (1%): C₂₆H₂₂S₂ ber. 398.1164 gef. 398.113.

Cycloaddukt von 5m mit ADME

a. **5m** im Reaktionsgemisch. 1.19 g (6.00 mmol) Thiobenzophenon (**78**) und 877 mg (5.03 mmol) **5a** wurden mit 6 ml CDCl₃ unter Lichtausschluß 26 d auf 60°C erwärmt. Im ¹H NMR - Spektrum des Rohgemisches war **5m** und **80a** zu erkennen; Außerdem fand man die Signale des Triphenylethylens (**84a**) (2 s; δ 6.94 und 6.85). Es wurden 879 mg (6.19 mmol) ADME zugesetzt und weitere 17 h auf 60°C erwärmt.

Mit SC - Aufarbeitung erhielt man 71 mg **84a** (CH_2Cl_2 ; R_f 0.96) und 1.02 g **44m** (52%; R_f 0.36).

b. Aus isoliertem **5m**. 527 mg (2.11 mmol) **5m** und 343 mg (2.41 mmol) ADME wurden in 4 ml CHCl_3 1d auf 60°C erwärmt. Nach Abziehen des Lösungsmittels und SC (Cyclohexan/Essigester 1:1) erhielt man 475 mg (57%) **44m** (R_f 0.64); Misch. - Schmp. mit obigem Präparat ohne Depression.

6,7 - Dihydro - 5 - oxo - 1,1 - diphenyl - 1H,5H - pyrazolo[1,2 - a]pyrazol -

2,3 - dicarbonsäure - dimethylester (44m)

Gelbe Quader mit Schmp. $160 - 161^\circ\text{C}$ (Cyclohexan).

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.52 - 7.12$ (m; 2 C_6H_5), 3.89 und 3.47 (2s; 2 OCH_3), 2.85 - 2.47 (m; 6 - H_2 , 7 - H_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , Tab.26): $\delta = 164.2$, 162.7, 159.8 (3s; 3 $\text{C}=\text{O}$), 138.0 (2s; 2 Phenyl - C), 132.7 (s; C - 3), 129.6, 128.0, 127.9 (3d; 6 Phenyl - CH), 117.3 (s; C - 2), 78.5 (s; C - 1), 53.5 und 51.6 (2q; 2 OCH_3), 46.2 (t; C - 7), 35.1 (t; C - 6).

IR (KBr): $\nu = 1751$, 1716 cm^{-1} st ($\text{C}=\text{O}$, Ester, Amid - I), 1616 m ($\text{C}=\text{C}$), 1495 w (Aromaten - Schwingung); 1258, 1216, 1177 st ($\text{C}-\text{O}$, fallende Intensität); 701, 761, 715, 740 m (C_6H_5 - Wagging); (CHCl_3): $\nu = 1755$ cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, Ester), 1711 ($\text{C}=\text{O}$, Ester, Amid).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 357 nm (3.92).

MS (Direkt; $100^\circ\text{C}/20\text{eV}$): $m/z = 392$ (M^+ ; 13%), 315 (26%), 253 (m^+ ; $392 \rightarrow 315$), 84 (100%), 69 (21%), 56 (89%).

(65) 3.374 mg Subst.; 8.294 mg CO_2 , 1.580 mg H_2O ;

3.045 mg Subst.; 0.196 ml N_2 bei $26^\circ\text{C}/725\text{Torr}$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ Ber. C 67.34 H 5.14 N 7.14

(392.42) Gef. C 67.08 H 5.24 N 7.01

13.6 1 - (2,4,6 - Trimethylbenzyliden) - pyrazolid - 3 - on (5d) und Thiobenzophenon (78)

a. 1.01 g (4.67 mmol) 5d und 1.30 g (6.56 mmol) Thiobenzophenon (78) ließ man in 8 ml CHCl_3 5 d bei Raumtemp. reagieren. SC mit Ether/Cyclohexan (1:1) lieferte 150 mg 93d (8%; R_f 0.34) als leicht blaues Öl und 460 mg 80d (52%; R_f 0.18). 93d erstarrte in Ether zu einem leicht blauen Pulver mit Schmp. 180 - 205°C (Schmelzen ohne Farbvertiefung!).

b. 61.6 mg (285 μmol) 5d, 59.3 mg (299 μmol) Thiobenzophenon, 25.9 mg (154 μmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.5 ml CDCl_3 , Raumtemp., 9 d. Signale: 5 - H_2 von 5d (δ 4.45) und 5m (3.67) sowie 1 - H von 80d (5.34). Nach 1 d wurden 77 μmol 5d (27%), 109 μmol 5m (38%) und 38 μmol 80d (13%) gefunden; die Addition ergibt 78% des in 5d eingesetzten Pyrazolidons. Nach weiteren 6 d fand man 79% Ausb., allerdings mit etwas anderer Produktverteilung: 59 μmol 5d (21%), 114 μmol 5m (40%), 52 μmol 80d (18%).

DC - Vergleich (Cyclohexan/Ether 1:1) mit den Reinsubstanzen wies 80d (R_f 0.21) und 93d (R_f 0.35) nach. 93d konnte im ^1H NMR Spektrum wegen Überlagerung nicht nachgewiesen werden. Nach Zugabe von 42.1 mg (0.295 mmol) ADME und weiteren 2 d bei Raumtemp. wurden durch DC - Vergleich mit Reinsubstanzen 44m (CH_2Cl_2 , R_f 0.36) und 44d (Cyclohexan/Essigester 1:1, R_f 0.53) identifiziert.

3 - (2,4,6 - Trimethylphenyl) - 1,1 - diphenyl - 5H - pyrazolo[1,2 - c][1,3,4] - thiadiazol - 5 - on (93d)

Wurde nicht rein erhalten und spektroskopisch gekennzeichnet.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.45 - 7.06 (m, 2 C_6H_5), 6.81 (s, 1 - H), 6.69 (s, 2 arom.H), 3.81 - 2.99 (m, 2 H), 2.60 - 1.66 (m, 2 H), 2.60 (s, 2 CH_3), 2.19 (s, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , Tab.24): δ = 175.0 (s, $\text{C}=\text{O}$), 138.9, 137.8, 137.3, 135.9, 130.8 (5s, 5 arom.C), 130.1, 129.4, 128.7, 128.3, 127.9, 126.8 (6d, 8 arom.CH), 84.2 (s, C - 3), 59.7 (d, C - 1), 42.3 (t, C - 7), 30.1 (t, C - 6), 20.7 (q, 3 CH_3).

MS (Direkt; 110°C/20eV) m/z = 254 (11%), 250 (10%), 249 (30%), 198 ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{S}^+$;

33%), 165 (10%), 164 (Mesityl - CHS⁺; 75%), 163 (Mesityl - C≡S⁺; 100%), 149 (50%), 148 (24%), 121 (10%).

Thermisches Verhalten von 93d

20.4 mg (49.2 μmol) **93d**, 17.4 mg (104 μmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan, 0.4 ml CDCl₃, 100°C; 2 h. Die Lösung verfärbte sich von leicht blau zu tiefblau. Anhand der Flächen der 5 - H₂ wurden 7.6 μmol **5d** und 27.9 μmol **5m** gefunden, d.s. 72% des in **93d** eingesetzten Pyrazolidons. **80d** war nicht sichtbar.

Nach Zugabe von 86.0 mg (605 μmol) ADME erwärmte man das nochmals abgeschmolzene NMR - Rohr 1 h auf 100°C. Das ¹H NMR Spektrum zeigte die Absorptionssignale von **44d** (1 - H, δ 5.71) und **44m** (2 OCH₃, δ 3.89, 3.47). DC - Vergleich mit den authent. Substanzen belegte **44m** und **44d** (Cyclohexan/Essigester 1:1; **44d**: R_f 0.59, **44m** : R_f 0.67).

13.7 Umsetzungen mit H₂S

1,3 - Dipol **5a**

In eine Suspension von 52.9 mg (304 μmol) **5a** in 0.5 ml CDCl₃ (aufbewahrt über K₂CO₃) wurde bei Raumtemp. 10 min H₂S eingeleitet; es entstand eine klare Lösung. Nach Zuwage von 61.3 mg (365 μmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan bestimmte man mittels ¹H NMR - Spektrum 66% **95** (3 - H; δ 6.42), 28% **80a** (3 - H; 6.26) und 11% **5a** (5 - H₂; 4.27); Ausbeuten bezogen auf in **5a** eingesetztes Benzyliden (insgesamt über 100%, NMR - Fehler). Pyrazolidon war sichtbar, wurde aber wegen Überlagerung nicht bestimmt. Nach 3.5 h bei Raumtemp.: 52% **80a**, 44% **95** und 8% **5a**. Nach 24 h bei Raumtemp.: **95** sichtbar, aber nicht mehr integrierbar, 85% **80a** und 14% **5a**.

Nach 2 - stdg. H₂S - Einleiten in eine Suspension von 68.8 mg (395 μmol) **5a** in 0.5 ml CDCl₃ (K₂CO₃) wurden nach Zuwage von 30.8 mg (183 μmol) 1,1,2,2 - Tetrachlorethan 63% Abfangprodukte **95** und **80a** (1:1) sowie 18% **5a** gefunden.

Diphenyldiazomethan und 5a

In eine Suspension von 45.9 mg (263 μmol) **5a** und 111 mg (570 μmol) Diphenyldiazomethan in 0.5 ml CDCl_3 (K_2CO_3) wurde 15 min H_2S eingeleitet. Nach Zuwage von 49.7 mg (296 μmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan fand man 79% Triphenylthiiran (d 4.62) und 80% Pyrazolidon (5-H₂; 3.43). **5a** war völlig verbraucht. Im DC-Vergleich mit Reinsubstanzen fand man Triphenylthiiran **83a** (Pentan; R_f = 0.16) und Spuren Triphenylethylen **84a** (R_f = 0.36).

5a und Dion 79c

In eine Suspension von 41.0 mg (235 μmol) **5a** und 42.2 mg (299 μmol) Dion **79c** in 0.5 ml CDCl_3 (K_2CO_3) wurde 15 min H_2S eingeleitet. Das sofort aufgenommene ^1H NMR-Spektrum zeigte **95**, **80a**, **5a** und Pyrazolidon **65**, aber kein **5k**. 9.41 mg (56.1 μmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan wurden zugewogen. Erst nach 3 d bei Raumtemp. war wenig **5k** sichtbar; nach 6 d wurden 20 μmol (9%) gemessen.

1,3 - Dipol 5k

In eine Suspension von 40.0 mg (0.192 mmol) **5k** in 0.5 ml CDCl_3 (K_2CO_3) wurde 10 min H_2S eingeleitet. Die Lösung zeigte die rote Farbe des Monothions **79a** und im ^1H NMR-Spektrum traten neben den Pyrazolidon-Signalen weitere Signale unbekannter Herkunft sowie solche von unumgesetztem **5k** auf.

1,3 - Dipol 5m

In eine Lösung von 40.4 mg (0.161 mmol) **5m** in 0.5 ml CDCl_3 (über K_2CO_3 , säurefrei) wurde 10 min H_2S eingeleitet. Im ^1H NMR-Spektrum der Lösung, welche die blaue Farbe des Thiobenzophenons aufwies, waren neben unumgesetzten **5m** die Signale des Pyrazolidons zu erkennen.

Fumarsäure - dimethylester und 5a

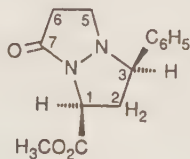
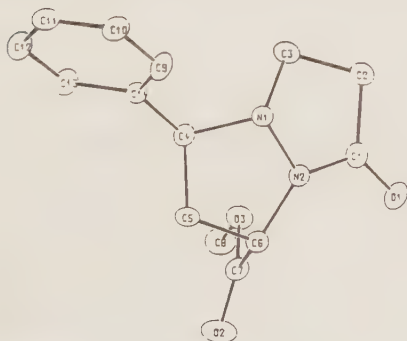
In eine Suspension von 41.1 mg (236 μmol) **5a** in 0.5 ml CDCl_3 (säurefrei) wurde 15 min H_2S eingeleitet. Nach Zuwage von 35.2 mg (209 μmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan

und 85.9 mg (596 μ mol) Fumarsäure - dimethylester wurden durch ^1H NMR - Analyse 87% Thiobenzaldehyd - Abfangprodukte **80a** + **95** und 8% 1,3 - Dipol **5a** bestimmt. Nach 200 h im 60°C Bad fand man 70% **30** + **31** (1 - H: δ 4.94 (**30**), 4.99 (**31**) und 12% **80a**. **5a** war aus dem ^1H NMR - Spektrum verschwunden.

ANHANG

Daten zur Röntgenanalyse

14: $C_{14}H_{16}N_2O_3$, $M = 260.30$, Raumgruppe $Pccn$ (56), $a = 2569.5(5)$, $b = 1356.3(2)$, $c = 755.3(7)$ pm, $V = 2.63203$ nm³, $d_{\text{calc}} = 1.308$ g·cm⁻³, $Z = 8$, $\mu = 0.871$ cm⁻¹. Datensammlung (ENRAF-NONIUS CAD4): $T = 294$ K, $4 < 2\theta < 50$, $+h, +k, +l$; ω -scans, scan-Breite $1.00 + 0.349 \tan\theta$; max. Messzeit: 120 s; 2670 Reflexe gemessen, 1769 unabhängig und beobachtet, $1212 > 3\sigma(F)$. Verfeinerte Parameter: 165. Drei Intensitätskontrollreflexe wurden alle 3600 s gemessen. $R = 0.051$, $R_w = 0.043$. $w = 1/\sigma^2(F_o)$. Lösung mit MULTAN, Verfeinerung mit SHELX76. Volle Matrix, alle Nichtwasserstoffatome anisotrop, Wasserstoffatome mit gemeinsamen Temperaturfaktoren, "riding". Restelektronendichte: $+0.145$ und -0.163 e/Å³.



14

Bindungsabstände (Å), Standardabweichung (°)

C1 - O1	1.217(4)	C7 - O2	1.180(4)	C7 - O3	1.331(4)
C8 - O3	1.454(4)	N2 - N1	1.443(3)	C3 - N1	1.276(4)
C4 - N1	1.492(3)	C1 - N2	1.378(4)	C6 - N2	1.464(4)
C2 - C1	1.490(5)	C3 - C2	1.526(4)	C5 - C4	1.518(4)
C14 - C4	1.499(4)	C6 - C5	1.530(4)	C6 - C7	1.515(4)

Bindungswinkel (°), Standardabweichung (°)

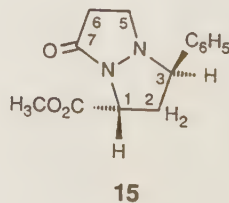
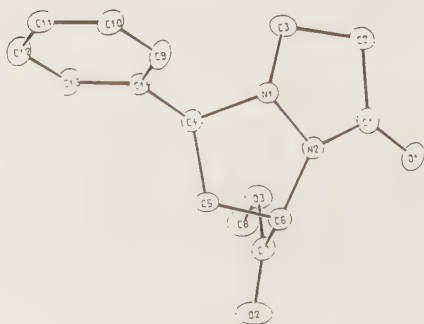
C8 - O3 - C7	117.0(3)	C3 - N1 - N2	102.8(2)
C4 - N1 - N2	100.8(3)	C4 - N1 - C3	114.9(3)
C1 - N2 - N1	111.8(3)	C6 - N2 - N1	107.4(3)
C6 - N2 - C1	121.1(3)	N2 - C1 - O1	123.5(4)
C2 - C1 - O1	128.5(4)	C2 - C1 - N2	107.9(4)
C3 - C2 - C1	103.6(3)	C2 - C3 - N1	106.1(3)
C5 - C4 - N1	102.0(3)	C14 - C4 - N1	111.9(3)
C14 - C4 - C5	114.6(3)	C6 - C5 - C4	104.0(3)

C5 - C6 - N2	104.2(3)	C7 - C6 - N2	108.3(3)
C7 - C6 - C5	113.0(3)	O3 - C7 - O2	123.8(4)
C6 - C7 - O2	126.9(4)	C6 - C7 - O3	109.2(3)
C9 - C14 - C4	121.4(2)	C13 - C14 - C4	118.5(2)

Diederwinkel (°)

C4 - N1 - C3 - C2	81.9	N2 - N1 - C3 - C2	152.2
N1 - C3 - C2 - C1	19.1	C3 - C2 - C1 - O1	3.2
C3 - C2 - C1 - N2	3.4	C2 - C1 - N2 - N1	165.7
C2 - C1 - N2 - C6	37.3	O1 - C1 - N2 - N1	165.6
O1 - C1 - N2 - C6	37.2	C1 - N2 - N1 - C4	93.1
C1 - N2 - N1 - C3	26.8	C6 - N2 - N1 - C4	42.4
C6 - N2 - N1 - C3	162.2	C1 - N2 - C6 - C7	46.6
C1 - N2 - C6 - C5	108.4	N1 - N2 - C6 - C7	97.7
N1 - N2 - C6 - C5	157.6	N2 - C6 - C5 - C4	9.2
C7 - C6 - C5 - C4	120.9	C6 - C5 - C4 - C14	27.0
C6 - C5 - C4 - N1	34.0	C14 - C4 - N1 - N2	13.8
C5 - C4 - N1 - N2	133.9	C5 - C4 - N1 - C3	21.5
C14 - C4 - N1 - C3	98.5	C13 - C14 - C4 - C5	59.3
C9 - C14 - C4 - C5	55.5	C13 - C14 - C4 - N1	54.1
C9 - C14 - C4 - N1	57.8	C5 - C6 - C7 - O2	16.7
N2 - C6 - C7 - O2	83.5	C5 - C6 - C7 - O3	18.1
N2 - C6 - C7 - O3	84.8	C2 - C1 - N2 - O1	0.1
N1 - N2 - C1 - C6	128.4		

15: $C_{14}H_{16}N_2O_3$, $M = 260.3$, Raumgruppe $Pbca$ (61), $a = 1244.4(2)$, $b = 1016.0(2)$, $c = 2104.3(5)$ pm, $V = 2.6605$ nm³, $d_{\text{calc}} = 1.300$ g·cm⁻³, $Z = 8$, $\mu = 0.865$ cm⁻¹. Datensammlung (ENRAF - NONIUS CAD4): $T = 294$ K, $4 < 2\theta < 46$, $+h$, $+k$, $+l$; ω -scans, scan-Breite $0.90 + 0.349 \tan\theta$; max. Messzeit: 120 s; 2037 Reflexe gemessen, 1588 unabhängig und beobachtet, $1281 > 3\sigma(F)$. Verfeinerte Parameter: 165. Drei Intensitätskontrollreflexe wurden alle 3600 s gemessen. $R = 0.049$, $R_w = 0.041$. $w = 1/\sigma^2(F_o)$. Lösung mit MULTAN, Verfeinerung mit SHELX76. Volle Matrix, alle Nichtwasserstoffatome anisotrop, Wasserstoffatome mit gemeinsamen Temperaturfaktoren, "riding". Restelektronendichte: $+0.22$ und -0.23 e/Å³.



Bindungsabstände (Å), Standardabweichung ()

C1 - O1	1.223(4)	C7 - O2	1.196(4)	C7 - O3	1.326(4)
C8 - O3	1.455(4)	N2 - N1	1.449(3)	C3 - N1	1.472(4)
C4 - N1	1.466(4)	C1 - N2	1.341(4)	C6 - N2	1.445(4)
C2 - C1	1.511(5)	C3 - C2	1.518(4)	C5 - C4	1.526(4)
C14 - C4	1.509(3)	C6 - C5	1.541(4)	C6 - C7	1.522(4)

Bindungswinkel (°), Standardabweichung ()

C8 - O3 - C7	115.5(3)	C3 - N1 - N2	102.3(2)
C4 - N1 - N2	102.6(2)	C4 - N1 - C3	116.6(3)
C1 - N2 - N1	113.9(3)	C6 - N2 - N1	112.1(3)
C6 - N2 - C1	132.7(3)	N2 - C1 - O1	125.0(4)
C2 - C1 - O1	129.1(3)	C2 - C1 - N2	105.9(3)
C3 - C2 - C1	102.7(3)	C2 - C3 - N1	103.3(3)
C5 - C4 - N1	101.6(3)	C14 - C4 - N1	111.9(2)
C14 - C4 - C5	114.4(3)	C6 - C5 - C4	102.6(2)
C5 - C6 - N2	102.2(3)	C7 - C6 - N2	113.9(3)
C7 - C6 - C5	111.3(3)	O3 - C7 - O2	124.7(4)
C6 - C7 - O2	122.0(3)	C6 - C7 - O3	113.2(3)
C9 - C14 - C4	121.6(1)	C13 - C14 - C4	118.4(1)

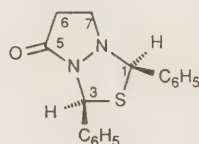
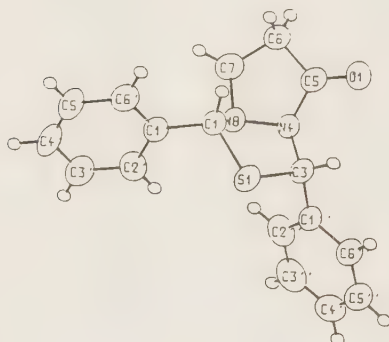
Diederwinkel (°)

C4 - N1 - C3 - C2	36.3	N2 - N1 - C3 - C2	32.6
N1 - C3 - C2 - C1	32.9	C3 - C2 - C1 - O1	19.4
C3 - C2 - C1 - N2	20.5	C2 - C1 - N2 - N1	0.1
C2 - C1 - N2 - C6	14.9	O1 - C1 - N2 - N1	1.2
O1 - C1 - N2 - C6	16.0	C1 - N2 - N1 - C4	37.7
C1 - N2 - N1 - C3	26.8	C6 - N2 - N1 - C4	42.4
C6 - N2 - N1 - C3	33.1	C1 - N2 - C6 - C7	133.3
C1 - N2 - C6 - C5	11.6	N1 - N2 - C6 - C7	118.7
N1 - N2 - C6 - C5	0.5	N2 - C6 - C5 - C4	25.9
C7 - C6 - C5 - C4	95.1	C6 - C5 - C4 - C14	17.9
C6 - C5 - C4 - N1	41.6	C14 - C4 - N1 - N2	163.3
C5 - C4 - N1 - N2	40.6	C5 - C4 - N1 - C3	28.6
C14 - C4 - N1 - C3	94.1	C13 - C14 - C4 - C5	89.0
C9 - C14 - C4 - C5	87.3	C13 - C14 - C4 - N1	25.3
C9 - C14 - C4 - N1	143.6	C5 - C6 - C7 - O2	86.0
N2 - C6 - C7 - O2	19.5	C5 - C6 - C7 - O3	88.1
N2 - C6 - C7 - O3	21.6	C2 - C1 - N2 - O1	1.1
N1 - N2 - C1 - C6	14.8		

80a: $C_{17}H_{16}N_2OS$, $M = 296.4$, Raumgruppe $PC2/c$, $a = 2180.5(5)$, $b = 796.8(2)$,
 $c = 1882.4(4)$ pm, $\beta = 113.33(2)^\circ$, $V = 3.0032 \text{ nm}^3$, $d_{\text{calc}} = 1.311 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, $Z = 8$,
 $\mu = 2.054 \text{ cm}^{-1}$. Datensammlung (ENRAF - NONIUS CAD4): $T = 294\text{K}$, $4 < 2\theta < 46$, $\pm h$, $\pm k$, $\pm l$; ω -scans, scan-Breite $0.80 + 0.350 \tan\theta$; max. Messzeit: 120 s;
5466 Reflexe gemessen, $3304 > 3\sigma(F)$. Verfeinerte Parameter: 190. Drei Intensitätskontrollreflexe wurden alle 3600 s gemessen. $R = 0.035$, $R_w = 0.029$. $w = 1/\sigma^2(F_o)$.
Lösung mit MULTAN, Verfeinerung mit SHELX76. Volle Matrix, alle Nichtwasser-

stoffatome anisotrop, Wasserstoffatome mit gemeinsamen Temperaturfaktoren, "riding".

Restelektronendichte: $+0.241$ und $-0.272 \text{ e/\AA}^3$.



80a

Bindungsabstände ($\text{\AA}$), Standardabweichung ($^{\circ}$)

S1 - C1	1.823(2)	S1 - C5	1.861(2)	O1 - C4	1.215(1)
N1 - N2	1.443(2)	N1 - C1	1.492(1)	N1 - C2	1.488(1)
N2 - C4	1.374(1)	N2 - C5	1.442(1)	C1 - C11	1.510(1)
C2 - C3	1.529(1)	C3 - C4	1.508(1)	C5 - C17	1.498(1)
C6 - C7	1.384(1)	C6 - C11	1.381(2)	C7 - C8	1.372(2)
C8 - C9	1.366(2)	C9 - C10	1.391(2)	C10 - C11	1.380(1)
C12 - C13	1.385(2)	C12 - C17	1.381(1)	C13 - C14	1.387(2)
C14 - C15	1.366(2)	C15 - C16	1.389(2)	C16 - C17	1.389(1)

Bindungswinkel ($^{\circ}$), Standardabweichung ($^{\circ}$)

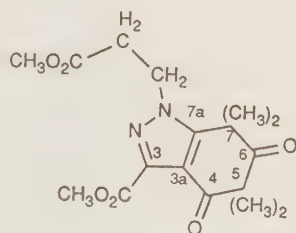
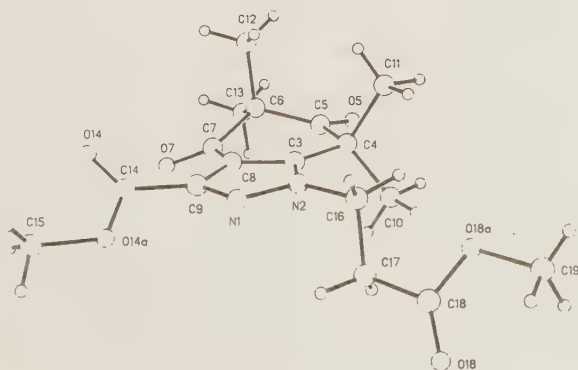
C1 - S1 - C5	92.8(5)	N2 - N1 - C1	104.5(8)
N2 - N1 - C2	102.6(8)	C1 - N1 - C2	111.5(8)
N1 - N2 - C4	112.9(9)	N1 - N2 - C5	112.6(8)
C4 - N2 - C5	122.3(2)	S1 - C1 - N1	102.8(7)
S1 - C1 - C11	112.1(8)	N1 - C1 - C11	109.9(9)
N1 - C2 - C3	106.3(9)	C2 - C3 - C4	103.3(9)
O1 - C4 - N2	124.2(1)	O1 - C4 - C3	128.1(1)
N2 - C4 - C3	107.7(2)	S1 - C5 - N2	103.4(7)
S1 - C5 - C17	110.5(7)	N2 - C5 - C17	115.6(1)
C1 - C11 - C6	120.6(2)	C5 - C17 - C12	122.2(2)
C5 - C17 - C16	118.7(1)		

Diederwinkel ($^{\circ}$)

C7 - C6 - C5 - O1	7.0	N8 - C7 - C6 - C5	20.3
C1 - N8 - C7 - C6	95.5	N4 - N8 - C7 - C6	26.8
S2 - C1 - N8 - N4	46.5	S2 - C1 - N8 - C7	23.4
C1' - C1 - N8 - N4	14.0	C1' - C1 - N8 - C7	84.0
C1 - S2 - C3 - N4	0.1	N8 - C1 - S2 - C3	26.6
S2 - C3 - N4 - N8	29.5	S2 - C3 - N4 - C5	69.7
C1'' - C3 - N4 - N8	91.4	C1'' - C3 - N4 - C5	51.2

N8 - N4 - C5 - C6	12.1	N8 - N4 - C5 - O1	10.7
C3 - N4 - C5 - C6	28.3	C3 - N4 - C5 - O1	29.6
C1 - N8 - N4 - C3	51.9	C1 - N8 - N4 - C5	88.3
C7 - N8 - N4 - C3	11.7	C7 - N8 - N4 - C5	24.7
C6' - C1' - C1 - N8	130.3	C2'' - C1'' - C3 - N4	37.1

82: $C_{17}H_{22}N_2O_6$, $M = 350.4$, monoklin mit $a = 9.261(2)$, $b = 15.319(5)$, $c = 12.548(3)$ Å, $\beta = 95.45(2)^\circ$, $V = 1772.2(8)$ Å³, $d_T = 1.313$ g·cm³, $Z = 4$, Raumgruppe, $P2_1/n$, Nr.14 der Internationalen Tabellen. $F(000) = 743.88$, $\mu = 0.94$ cm⁻¹, farblose, plättchenförmige Kristalle. Viertelkreisdiffraktometer R3 von Syntex, MoK α -Strahlung, Graphitmonochromator. Einkristall: $0.25 \times 0.35 \times 0.6$ mm³, Meßbereich: $2\theta = 2-47^\circ$ in $\pm h$, $+k$, $+l$, Reflexbreite 1.0° , Meßgeschwindigkeit: $4-29.3^\circ/\text{min}$ im Bereich <150 bis >2500 c/s, $\omega/2\theta$ -Abtastung, 2 Kontrollmessungen nach jeweils 48 Intensitätsmessungen. 5525 gemessene Reflexe, davon 898 mit "spikes", Intensitätsmittelung von 4422 Reflexen, 2927 symmetrieunabhängige Reflexe mit $I > 2.5 \sigma(I)$. Direkte Methoden des SHELXTL-Programmpakets lieferten die Lage aller Nichtwasserstoffatome. Nach isotroper und anisotroper Verfeinerung waren die Lagen aller Wasserstoffatome erkennbar. Die U_i -Werte der Wasserstoffatome gingen mit dem 1.2-fachen Wert der U_i -Werte der zugeordneten Kohlenstoffatome in die Endverfeinerung ein, die bei $R = 0.046$ und $R_w = 0.045$ konvergierte. 229 freie Parameter, goodness of fit: 1.403, Δ/σ 0.18, größte Restelektronendichte: 0.165 e/Å³.



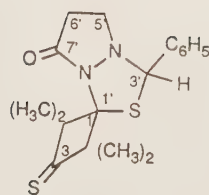
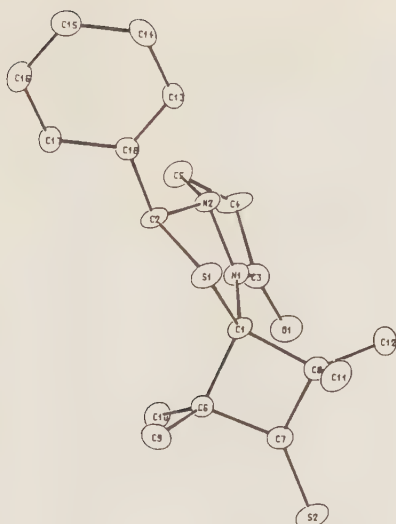
Bindungsabstände ($\text{\AA}$), Standardabweichung ($^{\circ}$)

N1 - N2	1.363(2)	N2 - C3	1.360(3)	C3 - C4	1.510(3)
C4 - C5	1.556(3)	C4 - C11	1.542(3)	C5 - C6	1.536(3)
C6 - C12	1.546(4)	C7 - O7	1.219(2)	C8 - C9	1.414(3)
C14 - O14	1.201(3)	O14a - C15	1.448(4)	C16 - C17	1.507(4)
C18 - O18	1.199(3)	O18a - C19	1.456(3)	N1 - C9	1.329(3)
N2 - C16	1.470(3)	C3 - C8	1.384(3)	C4 - C10	1.537(4)
C5 - O5	1.209(3)	C6 - C7	1.530(3)	C6 - C13	1.522(3)
C7 - C8	1.464(3)	C9 - C14	1.486(3)	C14 - O14a	1.325(3)
C17 - C18	1.500(3)	C18 - O18a	1.332(3)		

Bindungswinkel ($^{\circ}$), Standardabweichung ($^{\circ}$)

N2 - N1 - C9	105.0(2)	N1 - N2 - C3	112.6(2)
N1 - N2 - C16	115.6(2)	C3 - N2 - C16	131.7(2)
N2 - C3 - C4	127.0(2)	N2 - C3 - C8	105.8(2)
C4 - C3 - C8	127.2(2)	C3 - C4 - C5	108.9(2)
C3 - C4 - C10	111.9(2)	C5 - C4 - C10	108.1(2)
C3 - C4 - C11	112.3(2)	C5 - C4 - C11	105.8(2)
C10 - C4 - C11	109.6(2)	C4 - C5 - O5	117.9(2)
C4 - C5 - C6	122.8(2)	O5 - C5 - C6	119.2(2)
C5 - C6 - C7	111.5(2)	C5 - C6 - C12	107.4(2)
C7 - C6 - C12	106.1(2)	C5 - C6 - C13	110.6(2)
C7 - C6 - C13	110.9(2)	C12 - C6 - C13	110.2(2)
C6 - C7 - O7	121.9(2)	C6 - C7 - C8	115.1(2)
O7 - C7 - C8	123.0(2)	C3 - C8 - C7	121.8(2)
C3 - C8 - C9	105.6(2)	C7 - C8 - C9	132.3(2)
N1 - C9 - C8	111.0(2)	N1 - C9 - C14	119.6(2)
C8 - C9 - C14	129.0(2)	C9 - C14 - O14	123.9(2)
C9 - C14 - O14a	111.4(2)	O14 - C14 - O14a	124.7(2)
N2 - C16 - C17	110.3(2)	C16 - C17 - C18	115.5(2)
C17 - C18 - O18	123.6(2)	C17 - C18 - O18a	112.5(2)
O18 - C18 - O18a	123.9(2)	C18 - O18a - C19	116.2(2)
C14 - O14a - C15	116.2(2)		

91a: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}_2$, $M = 346.5$, Raumgruppe Pbca (61), $a = 1265.2(2)$, $b = 1580.2(2)$, $c = 1814.0(3)$ pm, $V = 3.6266 \text{ nm}^3$, $d_{\text{calc}} = 1.269 \text{ g cm}^{-3}$, $Z = 8$, $\mu = 2.55 \text{ cm}^{-1}$. Datensammlung (ENRAF - NONIUS CAD4): $T = 294\text{K}$, $4 < 2\theta < 49.6$, $+h$, $+k$, $+l$; ω -scans, scan - Breite $1.00 + 0.349 \tan\theta$; max. Messzeit: 120 s; 2295 Reflexe gemessen, 3115 unabhängig und beobachtet, $1846 > 3\sigma(F)$. Verfeinerte Parameter: 204. Drei Intensitätskontrollreflexe wurden alle 3600 s gemessen. $R = 0.051$, $R_w = 0.044$. $w = 1/\sigma^2(F_o)$. Lösung mit MULTAN, Verfeinerung mit SHELX76. Volle Matrix, alle Nichtwasserstoffatome anisotrop, Wasserstoffatome mit gemeinsamen Temperaturfaktoren, "riding". Restelektronendichte: $+0.263$ und $-0.293 \text{ e/\AA}^3$.



91a

Bindungsabstände (Å), Standardabweichung (°)

C1 - S1	1.816(3)	C2 - S1	1.797(4)	C7 - S2	1.591(4)
N2 - N1	1.455(4)	C1 - N1	1.464(4)	C3 - N1	1.354(5)
C4 - N1	1.466(4)	C1 - N2	1.341(4)	C6 - N2	1.445(4)
C2 - N2	1.436(5)	C5 - N2	1.450(5)	C3 - O1	1.219(5)
C6 - C1	1.592(5)	C8 - C1	1.567(5)	C18 - C2	1.505(4)
C4 - C3	1.517(5)	C5 - C4	1.514(6)	C6 - C7	1.516(5)
C9 - C6	1.551(5)	C10 - C6	1.518(5)	C8 - C7	1.523(5)
C11 - C8	1.537(5)	C12 - C8	1.522(6)		

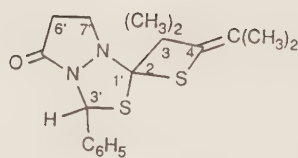
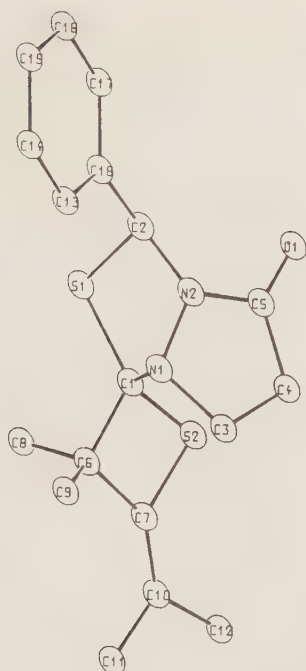
Bindungswinkel (°), Standardabweichung (°)

C2 - S1 - C1	89.9(2)	C1 - N1 - N2	115.6(3)
C3 - N1 - N2	111.7(3)	C3 - N1 - C1	132.7(3)
C2 - N2 - N1	104.1(2)	C5 - N2 - N1	103.0(3)
C5 - N2 - C2	117.7(3)	N1 - C1 - S1	102.6(2)
C6 - C1 - S1	117.5(2)	C6 - C1 - N1	114.7(3)
C8 - C1 - S1	115.0(2)	C8 - C1 - N1	117.8(3)
C8 - C1 - C6	90.0(2)	N2 - C2 - S1	102.5(2)
C18 - C2 - S1	112.1(3)	C18 - C2 - N2	113.2(3)
O1 - C3 - N1	127.5(3)	C4 - C3 - N1	106.1(3)
C4 - C3 - O1	126.5(4)	C5 - C4 - C3	102.6(3)
C4 - C5 - N2	102.8(3)	C9 - C6 - C1	113.8(3)
C9 - C6 - C7	110.3(3)	C10 - C6 - C1	119.1(3)
C10 - C6 - C9	108.5(3)	C6 - C7 - S2	133.0(3)
C8 - C7 - S2	132.4(3)	C8 - C7 - C6	94.6(3)
C7 - C8 - C1	87.2(3)	C11 - C8 - C1	113.4(3)
C11 - C8 - C7	110.9(3)	C12 - C8 - C1	119.0(3)
C12 - C8 - C7	116.7(3)	C12 - C8 - C11	108.6(3)
C2 - C18 - C13	123.6(2)	C17 - C18 - C2	116.4(3)

Diederwinkel (°)

C18 - C2 - N2 - C5	103.6	C18 - C2 - N2 - N1	170.3
S1 - C2 - N2 - C5	17.3	S1 - C2 - N2 - N1	49.3
C2 - N2 - N1 - C1	32.3	C2 - N2 - N1 - C3	30.9
C5 - N2 - N1 - C1	24.3	C5 - N2 - N1 - C3	25.8
C6 - C1 - N1 - C3	125.8	C6 - C1 - N1 - N2	127.6
S1 - C1 - N2 - C3	2.8	S1 - C1 - N1 - N2	1.0
C8 - C1 - N1 - C3	49.8	C8 - C1 - N1 - N2	51.7
C18 - C2 - S1 - C1	13.3	N2 - C2 - S1 - C1	45.0
C1 - N1 - C3 - O1	3.3	C1 - N1 - C3 - C4	1.9
N2 - N1 - C3 - O1	24.3	N2 - N1 - C3 - C4	24.6
N1 - C3 - C4 - C5	18.8	O1 - C3 - C4 - C5	17.4
N2 - C5 - C4 - C3	33.9	C4 - C5 - N2 - C2	30.2
C4 - C5 - N2 - N1	135.9	C17 - C18 - C2 - S1	61.3
C17 - C18 - C2 - N2	54.0	C13 - C18 - C2 - S1	60.2
C13 - C18 - C2 - N2	55.0	S1 - C1 - C6 - C10	67.2
S1 - C1 - C6 - C9	17.0	S1 - C1 - C6 - C7	52.2
N1 - C1 - C6 - C10	7.9	N1 - C1 - C6 - C9	42.3
N1 - C1 - C6 - C9	42.3	N1 - C1 - C6 - C7	111.5
C8 - C1 - C6 - C10	128.8	C8 - C1 - C6 - C9	78.6
C8 - C1 - C6 - C7	9.4	C10 - C6 - C7 - S2	48.7
C10 - C6 - C7 - C8	49.2	C1 - C6 - C7 - S2	10.2
C1 - C6 - C7 - C8	9.7	C9 - C6 - C7 - S2	104.0
C9 - C6 - C7 - C8	104.5	C1 - C8 - C7 - S2	10.3
C1 - C8 - C7 - C6	9.8	C12 - C8 - C7 - S2	9.7
C12 - C8 - C7 - C6	9.7	C11 - C8 - C7 - S2	103.8
C11 - C8 - C7 - C6	104.2	S1 - C1 - C8 - C7	50.0
S1 - C1 - C8 - C11	18.2	S1 - C1 - C8 - C12	68.7
C6 - C1 - C8 - C7	3.3	C6 - C1 - C8 - C11	77.8
C6 - C1 - C8 - C12	128.0	N1 - C1 - C8 - C7	108.9
N1 - C1 - C8 - C11	40.6	N1 - C1 - C8 - C12	9.8

92a: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}_2$, $M = 346.5$, Raumgruppe $P2_1/c$ (14), $a = 1027.9(3)$, $b = 1439.5(3)$, $c = 1316.8(3)$ pm, $\beta = 110.16(2)^\circ$, $V = 1.8290 \text{ nm}^3$, $d_{\text{calc}} = 1.258 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $Z = 4$, $\mu = 2.839 \text{ cm}^{-1}$. Datensammlung (ENRAF-NONIUS CAD4): $T = 294\text{K}$, $4 < 2\theta < 50$, $\pm h$, $\pm k$, $\pm l$; ω -scans, scan-Breite $1.00 + 0.349 \tan\theta$; max. Messzeit: 120 s; 3510 Reflexe gemessen, 3360 unabhängig und beobachtet, $1756 > 3\sigma(F)$. Verfeinerte Parameter: 212. Drei Intensitätskontrollreflexe wurden alle 3600 s gemessen. $R = 0.096$, $R_w = 0.081$. $w = 1/\sigma^2(F_o)$. Lösung mit MULTAN, Verfeinerung mit SHELX76. Volle Matrix, alle Nichtwasserstoffatome anisotrop, Wasserstoffatome mit gemeinsamen Temperaturfaktoren, "riding". Restelektronendichte: $+0.565$ und $-0.501 \text{ e}/\text{\AA}^3$.



92a

Bindungsabstände (Å), Standardabweichung (°)

C1 - S1	1.759(10)	C2 - S1	1.861(8)	C1 - S2	1.832(8)
C7 - S2	1.789(9)	C5 - O1	1.237(15)	N2 - N1	1.456(10)
C1 - N1	1.509(11)	C3 - N1	1.520(13)	C2 - N2	1.443(14)
C5 - N2	1.321(15)	C6 - C1	1.628(12)	C18 - C2	1.490(12)
C4 - C3	1.482(14)	C4 - C5	1.453(18)	C6 - C7	1.512(13)
C8 - C6	1.563(15)	C9 - C6	1.559(15)	C10 - C7	1.290(13)
C11 - C10	1.534(16)	C12 - C10	1.498(16)		

Bindungswinkel (°), Standardabweichung (°)

C2 - S1 - C1	92.6(4)	C7 - S2 - C1	77.9(4)
C1 - N1 - N2	102.0(6)	C3 - N1 - N2	101.1(3)
C3 - N1 - C1	116.7(6)	C2 - N2 - N1	111.6(3)
C5 - N2 - N1	115.2(8)	C5 - N2 - C2	128.0(10)
S2 - C1 - S1	120.4(5)	N1 - C1 - S1	103.2(5)
N1 - C1 - S2	116.9(6)	C6 - C1 - S1	116.5(6)
C6 - C1 - S2	90.6(5)	C6 - C1 - N1	109.2(7)
N2 - C2 - S1	103.4(5)	C18 - C2 - S1	110.7(7)
C18 - C2 - N2	114.4(7)	C4 - C3 - N1	106.0(8)
C5 - C4 - C3	107.0(9)	N2 - C5 - O1	121.2(12)
C4 - C5 - O1	130.8(11)	C4 - C5 - N2	107.9(10)
C8 - C6 - C1	107.9(8)	C8 - C6 - C7	109.6(7)
C9 - C6 - C1	116.6(7)	C9 - C6 - C7	117.3(8)

C9 - C6 - C8 111.0(8)
 C10 - C7 - S2 127.5(8)
 C11 - C10 - C7 123.9(10)
 C12 - C10 - C11 113.1(8)
 C17 - C18 - C2 118.2(8)

C6 - C7 - S2 96.2(5)
 C10 - C7 - C6 136.0(9)
 C12 - C10 - C7 122.7(10)
 C13 - C18 - C2 121.8(6)

Diederwinkel ($^{\circ}$)

O1 - C5 - C4 - C3 2.5
 C2 - N2 - C5 - O1 14.3
 N1 - N2 - C5 - O1 13.6
 C1 - N1 - N2 - C2 52.3
 C3 - N1 - N2 - C2 7.1
 C1 - N1 - C3 - C4 93.4
 N1 - C3 - C4 - C5 12.2
 C18 - C2 - N2 - N1 92.8
 S1 - C2 - N2 - N1 152.3
 C1 - S1 - C2 - N2 3.7
 C2 - S1 - C1 - C6 151.2
 C6 - C1 - N1 - C3 104.6
 S1 - C1 - N1 - C3 20.0
 S2 - C1 - N1 - C3 25.4
 C9 - C6 - C1 - S1 79.7
 C9 - C6 - C1 - S2 45.1
 C8 - C6 - C1 - N1 38.3
 C7 - C6 - C1 - S1 137.0
 C7 - C6 - C1 - S2 12.2
 C8 - C6 - C7 - S2 82.4
 C9 - C6 - C7 - S2 134.7
 C10 - C7 - S2 - C1 5.5
 S1 - C1 - S2 - C7 132.1
 C6 - C7 - C10 - C12 24.0
 C6 - C7 - C10 - C11 9.1
 C17 - C18 - C2 - N2 128.8
 C13 - C18 - C2 - N2 49.2

N2 - C5 - C4 - C3 2.6
 C2 - N2 - C5 - C4 18.7
 N1 - N2 - C5 - C4 9.2
 C1 - N1 - N2 - C5 75.6
 C3 - N1 - N2 - C5 16.2
 N2 - N1 - C3 - C4 16.2
 C18 - C2 - N2 - C5 65.7
 S1 - C2 - N2 - C5 125.3
 C1 - S1 - C2 - C18 53.3
 C2 - S1 - C1 - N1 31.7
 C2 - S1 - C1 - S2 79.0
 C6 - C1 - N1 - N2 4.5
 S1 - C1 - N1 - N2 129.0
 S2 - C1 - N1 - N2 83.6
 C9 - C6 - C1 - N1 16.0
 C8 - C6 - C1 - S1 25.4
 C8 - C6 - C1 - S2 99.4
 C7 - C6 - C1 - N1 73.4
 C8 - C6 - C7 - C10 75.7
 C9 - C6 - C7 - C10 128.0
 C6 - C7 - S2 - C1 11.4
 N1 - C1 - S2 - C7 78.7
 C6 - C1 - S2 - C7 10.5
 S2 - C7 - C10 - C12 0.0
 S2 - C7 - C10 - C11 0.7
 C17 - C18 - C2 - S1 65.1
 C13 - C18 - C2 - S1 113.0

ZUSAMMENFASSUNG

1) 1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on (**5a**) ist ein 1,3 - Dipol der Azomethin - imin - Reihe. Bei der Umsetzung mit Acrylsäure - methylester lieferte er vier isomere Cycloaddukte (**12** - **15**), reagierte also weder regio - noch diastereoselektiv. Die Trennung und Reindarstellung der Addukte gelang durch Dickschicht - Chromatographie. Hochfeld - NMR - Spektren (360 MHz) in Verbindung mit Deuterierungsexperimenten ermöglichten die Zuordnung der Struktur aller vier Isomere.

2) Die Umsetzungsprodukte von 1 - Benzylidenpyrazolid - 3 - on (**5a**) mit Acrylsäure - methylester bieten überraschende strukturelle Eigenschaften. Röntgeneinkristall - Aufnahmen zeigen die beiden annellierten Fünfringe von **15** in erster Näherung planar, dagegen die von **14** dachartig abgewinkelt. Die bei letzteren beobachtete Pyramidalisierung des Säureamid - Stickstoffs geht mit einer Störung der Amidresonanz einher, die im ^{13}C NMR - Spektrum ein um 7 ppm tieffeldverschobenes Amidcarbonyl - Signal und im IR - Spektrum eine hypsochrome Verschiebung der Amidcarbonylbande um 10 Wellenzahlen erzeugt. In **80a**, dem Additionsprodukt von Thiobenzaldehyd an **5a**, ist die β - CH_2 - Gruppe von **14** durch Schwefel ersetzt; wieder sind die beiden Hetero - Fünfringe dachartig verknüpft. Die γ - Phenylgruppe sucht, eine pseudoequatoriale Position einzunehmen. Steht der α - Substituent cis zum γ - Phenylrest, findet man das "Dach"; ist er trans, findet man "Quasi - Planarität". Bei zwei α - oder γ - Substituenten tritt "Quasi - Planarität" auf.

3) Während **5a** mit Methacrylsäure - methylester regioselektiv nur zwei Stereoisomere lieferte, cycloaddierte sich **5a** an Crotonsäure - methylester zu allen vier möglichen Cycloaddukten. Dicyanfumarsäure - methylester scheint mit **5a** stereoselektiv nur ein Cycloaddukt zu bilden, das unter den Reaktionsbedingungen Cycloreversion in β - Cyan - zimtsäure - methylester und ein neues Azomethin - imin **39** erlitt. β - Cyan - zimtsäure - methylester wurde zum Teil isoliert, reagierte aber auch teilweise mit **5a** zu den Cycloaddukten.

4) Die Umsetzung von **5a** mit Carbonestern der Acetylenreihe führte zu den 3-Pyrazolinen **44** und **45**, die leicht der Oxidation unterliegen. Triebkraft der Oxidation ist die Aromatisierung des substituenten-tragenden Fünfrings zum Pyrazolderivat. Formaler Hydridentzug führte zum N-Acylpyrazolium-ion **48**, das als starkes Acylierungsmittel wohl mit Spuren Wasser unter Öffnung des Lactamrings reagiert.

5) Nach DORN, OZEGOWSKI und GRÜNDEMANN trat trans- β -Nitrostyrol mit dem Azomethin-imin **5a** nicht-stereospezifisch zusammen; neben dem trans-Addukt **7a** wiesen die Autoren 15-30% des cis-Addukts **8a** nach. Die Nacharbeitung zeigte, daß die von DORN et al. beobachtete Nichtstereospezifität ein Artefakt ist. Die 1,3-dipolare Cycloaddition von trans- β -Nitrostyrol an **5a** zeigte eine Stereospezifität >99.993%. Basische Verunreinigungen täuschen durch nachträgliche Isomerisierung eine Nicht-Stereospezifität vor. Ein 33:77-Gleichgewicht von cis- und trans-Addukt wurde mit DABCO als Base eingestellt.

6) Statt der erwarteten 1,3-dipolaren Cycloaddition von **5a** an cis- β -Nitrostyrol unter Bildung des cis-Cycloaddukts **8a** beobachtete ich eine cis-trans-Isomerisierung des Dipolarophils, gefolgt von der langsameren, zum trans Addukt führenden, Cycloaddition. Eine rotationsfähige Zwischenstufe aus **5a** und cis- β -Nitrostyrol scheint nicht zu cyclisieren, sondern β -Nitrostyrol beider Konfigurationen im Zuge der Dissoziation freizugeben.

7) Bei der Umsetzung der 1,3-Dipole **5a,b** mit Thiobenzophenon (**78**), 2,2,4,4-Tetramethylcyclobutanon-3-thion (**79a**) oder -1,3-dithion (**79b**) wurde der Cycloaddition durch eine rasche Nebenreaktion der Rang abgelaufen. Vermutlich durch Hydrolyse der Thione traten im Reaktionsgemisch geringe Mengen H_2S auf und verursachten eine schnelle Sulphydrogenolyse von **5a** in Pyrazolidon (**65**) und Thiobenzaldehyd (**85**). **85** cycloaddierte sich zunächst an überschüssiges **5a** zum kinetisch bevorzugten Thiobenzaldehyd-Abfangprodukt **95**, das bei Raumtemperatur in Stundenfrist über eine Cycloreversions/Cycloadditionsfolge zu **80a** stereoisomerisierte. Pyrazolidon kondensierte mit

den Thionen zu neuen 1,3 - Dipolen **5k,l** oder **m** und setzte die katalytische Menge H_2S wieder frei, die erneut **5a** spaltet. Als langsame Konkurrenzreaktion läuft die 1,3 - dipolare Cycloaddition von **5a,d** mit den Thionen ab.

8) Bei der Umsetzung von **5a** mit Dithion **79b** trat die Bildung des normalen Cycloaddukts **91a** und des Thiadiazolins **80a** hinter der des Spiro - thietans **92a** zurück. Das "inverse" Addukt **98a** ist als Vorstufe von **92a** wahrscheinlich; es entstand aus Dipol **5l** mit Thiobenzaldehyd. Im nächsten Schritt wurde der Cyclobutanring zum Zwitterion **99** geöffnet; nach Rotation führte Ringschluß zum Thiethan **92a**.

LITERATUR

- 1 E.Buchner, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **21** (1888) 2637.
- 2 L.I.Smith, Chem.Rev. **23** (1938) 193.
- 3 R.Huisgen, "10 Jahre Fonds der Chemischen Industrie" Düsseldorf, 1960, S.73;
Naturwiss. Rundschau **14** (1961) 63.
- 4 R.Huisgen, Centenary Lecture, London, December 8, 1960;
Proc.Chem.Soc. **1961**, 357.
- 5 R.B.Woodward, R.Hoffmann, Angew.Chem. **81** (1969) 797.
- 6 R.Huisgen, Angew.Chem. **80** (1968) 329.
- 7 Review: R.Huisgen. In "1,3 - Dipolar Cycloaddition Chemistry"; A.Padwa Ed.;
Wiley - Interscience: New York, 1984 a) S.3, b) S.5, c) S.128, d) S.61, e) S.72,
f) S.107, g) S.126.
- 8 R.Huisgen, Angew.Chem. **75** (1963) 742.
- 9 K.Fukui, Fortschr.Chem.Forsch. **15** (1970) 1.
- 10 K.N.Houk, "Application of Frontier Molecular Orbital Theorie to Pericyclic
Reactions", in A.P.Marchand and R.E.Lehr, Eds., Pericyclic Reactions, Vol.2,
Academic Press, 1977, p.181.
- 11 R.Sustmann, Pure Appl.Chem. **40** (1974) 569.
- 12 R.Huisgen, A.Eckell, Chem.Ber. **110** (1977) 522.
- 13 R.Huisgen, A.Eckell, Chem.Ber. **110** (1977) 540.
- 14 J.Bastide, N.ElGhandour, O.Henri - Rousseau, Tetrahedron Lett. **1972**, 4225;
Bull.Soc.Chim.Fr. **1973**, 2290.
- 15 J.Bastide, O.Henri - Rousseau, Bull.Soc.Chim.Fr. **1973**, 2294; **1974**, 1037.
- 16 K.N.Houk, J.Sims, R.E.Duke, R.W.Strozier, J.K.George,
J.Am.Chem.Soc. **95** (1973) 7287.
- 17 P.C.Hiberty, G.Ohanessian, H.B.Schlegel, J.Am.Chem.Soc. **105** (1983) 719.
- 18 K.v.Auwers, F.König, Liebigs Ann.Chem. **496** (1932) 27.
- 19 R.W.Hoffmann, V.Bressel, J.Gelhaus, H.Häuser, Chem.Ber. **104** (1971) 873.

- 20 R.Hoffmann, R.B.Woodward, J.Am.Chem.Soc. **87** (1965) 2046.
- 21 R.A.Firestone, J.Org.Chem. **33** (1968) 2285; **37** (1972) 2181.
- 22 R.Huisgen, J.Org.Chem. **33** (1968) 2291.
- 23 Übersicht: J.Sauer, R.Sustmann, Angew.Chem. **92** (1980) 773.
- 24 Y.M.Chang, J.Sims, K.N.Houk, Tetrahedron Lett. **1975**, 4445.
- 25 R.Huisgen, M.Seidl, G.Wallbillich, H.Knupfer, Tetrahedron **17** (1962) 3.
- 26 R.Huisgen, W.Scheer, H.Mäder, E.Brunn, Angew.Chem. **81** (1969) 621.
- 27 W.Bihlmaier, J.Geittner, R.Huisgen, H. – U.Reissig, Heterocycles **10** (1978) 147.
- 28 P.Krusic, P.Meakin, J.P.Jesson, J.Phys.Chem. **75** (1971) 3438.
- 29 R.Hoffmann, S.Swaminathan, B.G.Odell, R.Gleiter,
J.Am.Chem.Soc. **92** (1970) 7091.
- 30 P.S.Engel, J.L.Wood, J.A.Sweet, J.L.Margrave, J.Am.Chem.Soc.
96 (1974) 2381.
- 31 H.Dorn, A.Otto, Chem.Ber. **101** (1968) 3287; Z.Chem. **8** (1968) 270, 273.
- 32 H.Dorn, R.Ozegowski, E.Gründemann, J.Prakt.Chem. **321** (1979) 555.
- 33 R.Huisgen, G.Mloston, E.Langhals, J.Am.Chem.Soc. **108** (1986) 6401.
- 34 K.H.Potts, U.P.Singh, I.Bhattacharyya, J.Org.Chem. **33** (1968) 3766.
- 35 H.Dorn, H.Graubaum, J.Prakt.Chem. **318** (1976) 253.
- 36 E.C.Taylor, R.I.Clemens, H.M.L.Davies, N.F.Haley,
J.Am.Chem.Soc. **103** (1981) 7659.
- 37 K.Burger, W.Thenn, H.Schickaneder, H.Peuker, Angew.Chem. **86** (1974) 483.
- 38 E.Schmitz, Chem.Ber.: **91** (1958) 1495.
- 39 Review: R.Grashey. In "1,3 – Dipolar Cycloaddition Chemistry", A.Padwa Ed.,
Wiley – Interscience, New York 1984.
- 40 W.O.Godtfredsen, S.Vangedal, Acta Chem.Scand. **9** (1955) 1498.
- 41 I.C.Howard, G.Gever, P.H.L.Wei, J.Org.Chem. **28** (1963) 868.
- 42 H.Dorn, A.Zubeck, Z.Chem. **5** (1965) 457, **7** (1967) 150.

- 43 G.Geissler, K.Angermüller, I.Behning, S.Fürneisen, W.Fust, M.Hippius,
B.Müller, G.Schauer, H.Slezak, G.Tomaschewski, Z.Chem. **21** (1981) 356.
- 44 G.Geissler, W.Fust, B.Krüger, G.Tomaschewski, J.Prakt.Chem.
325 (1983) 205.
- 45 H.Dorn, A.Otto, Angew.Chem. **80** (1968) 196.
- 46 M.Schulz, G.West, J.Prakt.Chem. **312** (1970) 161. M.Schulz, G.West,
U.Müller, D.Henke, ibid. **318** (1976) 946. G.Tomaschewski, G.Geissler,
G.Schauer, ibid. **322** (1980) 623. G.Geissler, I.Menz, K.Angermüller,
G.Tomaschewski, ibid. **325** (1983) 197, 205. G.Geissler, I.Menz, H.Köppel,
M.Kretschmer, S.Kulpe, ibid. **325** (1983) 995.
- 47 H.Dorn, H.Graubaum, J.Prakt.Chem. **316** (1974) 886. H.Dorn,
Z.Chem. **14** (1974) 231.
- 48 H.Dorn, A.Otto, Z.Chem. **12** (1972) 175.
- 49 H.Dorn, R.Ozegowski, R.Radeglia, J.Prakt.Chem. **319** (1977) 177.
- 50 M.Schulz, G.West, R.Radeglia, J.Prakt.Chem. **318** (1976) 955.
- 51 H.Dorn, R.Ozegowski, E.Gründemann, J.Prakt.Chem. **321** (1979) 565.
- 52 IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry Sections A – H
Pergamon Press, 1979 Edition.
- 53 M.Hesse, H.Meier, B.Zeeh, "Spektroskopische Methoden in der org. Chemie,
Thieme Verlag 1979, S.114.
- 54 C.W.Haigh, Ann.Rev.NMR Spectrosc. **4** (1971) 311.
- 55 R.Sustmann, R.Huisgen, H.Huber, Chem.Ber. **100** (1967) 1802.
- 56 L.Kutschabsky, H.Dorn, Kristall und Technik **14** (1979) 1107.
- 57 L.Kutschabsky, R.G.Kretschmer, H.Dorn, Kristall und Technik
14 (1979) 1429.
- 58 H. – O.Kalinowski, S.Berger, S.Braun, "¹³C NMR – Spektroskopie"
Georg Thieme Verlag 1984 a) 104, b) 245, c) 337, d) 171.

- 59 L.N.Jungheim, S.K.Sigmund, N.D.Jones, J.K.Swartzendruber, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 289. L.N.Jungheim, S.K.Sigmund, J.W.Fischer, *ibid.* **28** (1987) 285. L.N.Jungheim, S.K.Sigmund, *J.Org.Chem.* **52** (1987) 4007.
- 60 Pretsch, Clerc, Seibl, Simon; *Tabellen zur Strukturaufklärung org. Verb.*; Springer - Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1976 a) H221 b) H190.
- 61 R.Huisgen, H.Knupfer, R.Sustmann, G.Wallbillich, V.Weberndörfer, *Chem.Ber.* **100** (1967) 1580. W.Fliege und R.Huisgen, *Liebigs Ann.Chem.* **1973**, 2038.
- 62 A.Nuber, Dissertation München 1983, S.59 - 63.
- 63 H.Günther, "NMR - Spektroskopie", Thieme Verlag, 2. Aufl. 1983, S.318.
- 64 R.G.Pearson, R.L.Dillon, *J.Am.Chem.Soc.* **75** (1953) 2439; C.H.Rochester in Patai, "The Chemistry of the Hydroxyl Group", S.374, Interscience Publishers, New York, 1971.
- 65 D.B.Miller, P.W.Flanagan, H.Shechter, *J.Org.Chem.* **41** (1976) 2112; *J.Am.Chem.Soc.* **94** (1972) 3912.
- 66 L. Lešetický, M.Flieger, E.Drakorádová, *Coll.Czech.Chem.Comm.* **41** (1976) 2744.
- 67 H.Dorn, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 5123.
- 68 R.Huisgen, "Ausführung kinetischer Versuche" in Houben - Weyl *Methoden der org. Chem.*, Bd. 3/1 (1955), S.135.
- 69 I.F.Coetzee, *Pure Appl.Chem.* **13** (1966) 429.
- 70 Y.Nagao, K.Kamego, E.Fujita, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1215.
- 71 H.Teichmann, W.Thierfelder, A.Weigt, *J.Prakt.Chem.* **319** (1977) 207.
- 72 H.Dorn, private Mitteilungen an R.Huisgen vom 11.4., 8.6., 30.10.1984.
- 73 Riddick und Bunger in A.Weissberger, *Techniques of Chemistry II*, Organic Solvents a) S.704, b) S.350, c) S.25.
- 74 M.Burdisso, A.Gamba, R.Gandolfi, P.Pevarello, *Tetrahedron* **43** (1987) 1835.

- 75 D.S.Stephenson, G.Binsch, Quant.Chem.Progr.Exch. **10** (1978) 365;
J.Magn.Reson. **32** (1978) 145.
- 76 R.Durand, P.Geneste, J. - L.Olivé, Org.Magn.Reson. **21** (1983) 301.
- 77 M.Christl, J.P.Warren, B.L.Hawkins, J.D.Roberts, J.Am.Chem.Soc.
95 (1973) 4392.
- 78 D.H.R.Barton, F.S.Guziec jr., I.Shahak, J.Chem.Soc.,Perkin.1 Trans,
1974, 1794.
- 79 A.Krebs, W.Rüger, B.Ziegenhagen, M.Hebold, I.Hardtke, R.Müller,
M.Schütz, M.Wietzke, M.Wilke, Chem.Ber. **117** (1984) 277.
- 80 J.Buter, S.Wassenaar, R.M.Kellogg, J.Org.Chem. **37** (1972) 4045.
- 81 J.D.Coyle, Chem.Soc.Rev. **4** (1975) 523.
- 82 E.Vedejs, R.G.Wilde, J.Org.Chem. **51** (1986) 117.
- 83 R.Okazaki, A.Ishii, N.Fukuda, H.Oyama, N.Inamoto,
J.Chem.Soc., Chem.Comm. **1982**, 1187. R.Okazaki, N.Fukuda,
H.Oyama, N.Inamoto, Chem.Lett. **1984**, 101. R.Okazaki, A.Ishii,
N.Fukuda, H.Oyama, N.Inamoto, Tetrahedron Lett. **1984**, 849.
- 84 E.Wörner, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **29** (1896) 139. I.H.Wood, R.W.Bost,
J.Am.Chem.Soc. **59** (1937) 1011. E.Baumann, E.Fromm, Ber.Dtsch.
Chem.Ges. **22** (1889) 2600; **24** (1891) 1431. K.Klinger, *ibid.*
9 (1876) 1893; **10** (1877) 1877.
- 85 E.Campaigne, N.F.Chamberlain, B.E.Edwards, J.Org.Chem. **27** (1962) 135.
- 86 J.Voss in Houben - Weyl "Methoden der org. Chem."; 4.Aufl. Bd. E11
(1985), S.188.
- 87 G.Hofstra, I.Kamphuis, H.J.Bos, Tetrahedron Lett. **1984**, 873.
- 88 H.G.Giles, R.A.Marty, P.deMayo, J.Chem.Soc., Chem.Comm. **1974**, 409.
- 89 G.W.Kirby, A.W.Lochead, G.N.Sheldrake, J.Chem.Soc., Chem.
Comm. **1984**, 1469.
- 90 G.A.Krafft, P.Meinke, Tetrahedron Lett. **26** (1985) 1947.

- 91 E.Vedejs, T.H.Eberlein, D.L.Varie, J.Am.Chem.Soc. **104** (1982) 1445.
- 92 J.E.Baldwin, R.C.G.Lopez, J.Chem.Soc., Chem.Comm. **1982**, 1029;
Tetrahedron **39** (1983) 1487.
- 93 P.deMayo, Acc.Chem.Res. **9** (1976) 52.
- 94 R.Huisgen, X.Li, Heterocycles **20** (1983) 2363.
- 95 S.Kulpe, Z.Chem. **20** (1980) 377.
- 96 E.R.Cullen, F.S.Gueziec, C.J.Murphy, T.C.Wong, K.K.Andersen,
J.Chem.Soc., Perkin Trans. **2** **1982**, 473; H.O.Kalinowski,
unveröffentlichte Ergebnisse in Lit. 58d).
- 97 K.Burger, O.Dengler, A.Gieren, V.Lamm, Chem.Ztg. **106** (1982) 408.
- 98 A.Gieren, V.Lamm, Z.Naturforsch., Teil B **1982**, 1606.
- 99 K.Burger, H.Schickaneder, C.Zettl, Angew.Chem. **89** (1977) 60, 61;
Synthesis **1976**, 803. K.Burger, H.Schickaneder, C.Zettl, O.Dengler,
Liebigs Ann.Chem. **1982**, 1730.
- 100 R.Huisgen, W.Scheer, H.Huber, J.Am.Chem.Soc. **89** (1967) 1753;
H.Hermann, R.Huisgen, H.Mäder, ibid. **93** (1971) 1779.
- 101 R.H.Hasek, E.U.Elam, J.C.Martin, R.G.Nations, J.Org.Chem. **26** (1961) 700.
- 102 P.v.R.Schleyer, E.D.Jemmis, G.W.Spitznagel, J.Am.Chem.Soc. **107** (1985) of
6393
- 103 B.S.Pedersen, S.Scheibye, N.H.Nilsson, S. - O.Lawesson,
Bull.Soc.Chim.Belg. **87** (1978) 223.
- 104 E.U.Elam, H.E.Davis, J.Org.Chem. **32** (1967) 1562.
- 105 J.B.Miller, J.Org.Chem. **24** (1959) 560.
- 106 D.E.Worrall, Org.Synth. **9** (1929) 66. Coll.Vol. **1** (1956), S.413
- 107 A.L.Bluhm, US - Pat. 3,328,466, U.S.Army 4/18 (1966) [Chem.
Abstr. **67** (1967) 64032c].
- 108 D.Boeckh, Dissertation, München (1986).
- 109 H.Kusiwagi, J.Niwa, N.Nakagawa, Bull.Chem.Soc.Jpn. **36** (1963) 410.

- 110 R.P.Linstead, M.Whalley, J.Chem.Soc. 1952, 4839.
- 111 C.J.Ireland, J.S.Pizey, J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1972, 4.
- 112 H.Dorn, T.Kreher, Tetrahedron Lett. 29 (1988) 2939.
- 113 A.Pröbstl, Dissertation München 1988.
- 114 A.Schönberg, B.König, E.Singer, Chem.Ber. 100 (1967) 767.
- 115 Handbook of Chemistry and Physics; 57th Ed. (1976 - 77) B - 165.
- 116 E.Biilmann, Liebigs Ann.Chem. 364 (1909) 325.
- 117 E.C.Taylor, N.F.Haley, R.I.Clemens, J.Am.Chem.Soc. 103 (1981) 7743.

